

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel
und klinische Infektiologie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Gress
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Stellenwert der sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie
in der Diagnostik der ungeklärten Lymphadenopathie
- eine retrospektive Studie bei n=793 Patientenfällen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Alexandra Weitzel geb. Wilczynski
aus Jilemnice (Tschechische Republik)

Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
27.08.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. C. Görg

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Teymoortash

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	11
1. Einleitung	15
2. Grundlagen	17
2.1. Lymphadenopathie – Definition und Epidemiologie	17
2.2. Lymphknotenerkrankungen	19
2.3. Diagnostisches Vorgehen und die Probengewinnung.....	20
2.3.1. Feinnadelbiopsie / Feinnadelaspirationsbiopsie	21
2.3.2. Grobnadelbiopsie/ Stanzbiopsie	22
2.3.3. Fragestellung der Studie.....	25
3. Patienten, Material und Methoden	26
3.1. Patientenkollektiv	26
3.2. Material und Methoden	28
3.2.1. Datengewinnung.....	28
3.2.2. Untersuchungsmethode.....	29
3.2.3. Biopsiedurchführung.....	29
3.2.4. Geräte und Software.....	34
3.3. Datenauswertung.....	35
3.4. Statistik - Angewandte statische Berechnungen	36
4. Ergebnisse	38
4.1. Demographische Daten	39
4.1.1. Geschlechterverteilung der Patienten.....	39

4.1.2. Altersverteilung der Patienten.....	40
4.1.3. Indikationen für die Durchführung einer Biopsie	43
4.2. Punktionsorte.....	44
4.2.1. Lokalisationen in der Peripherie	45
4.2.2. Lokalisationen im abdominellen Bereich.....	47
4.3. Lymphknotengröße	49
4.4. Ergebnis der histologischen Untersuchung.....	50
4.5. Referenzbegutachtungen.....	50
4.6. Weiterführende Materialgewinnung	53
4.6.1. Rebiopsie.....	54
4.6.2. Chirurgische Lymphknotenexstirpation	56
4.7. Endgültige klinische Diagnosen	66
4.7.1. Gesamtheit aller Fälle.....	66
4.7.2. Maligne Erkrankungen.....	69
4.7.2.1. Solide Tumorerkrankungen	69
4.7.2.2. Non-Hodgkin-Lymphome und andere lymphoproliferative Erkrankungen 73	
4.7.2.3. Hodgkin-Lymphome.....	77
4.7.3. Benigne Erkrankungen	78
4.8. Komplikationen	80
4.9. Statistik	81
4.9.1. Gesamtkollektiv	81
4.9.1.1. Primärdiagnosen.....	84
4.9.1.2. Rezidivdiagnosen	85
4.9.1.3. Punktionsorte.....	86
4.9.1.4. Lymphknotengröße.....	88
4.9.2. Maligne Erkrankungen.....	90
4.9.2.1. Solide Tumorerkrankungen	90

4.9.2.2. Erkrankungen des lymphatischen Systems	91
4.9.2.3. Non-Hodgkin-Lymphome	92
4.9.2.4. Hodgkin-Lymphome.....	93
4.9.3. Benigne Erkrankungen	94
4.9.4. Biopsie versus Exstirpation.....	95
5. Diskussion	96
5.1. Allgemeine Diskussion der vorliegenden Untersuchung	97
5.2. Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien	101
5.2.1. Vergleich der Ergebnisse im Gesamtkollektiv.....	101
5.2.2. Ergebnisse der Stanzbiopsie bei soliden Tumorerkrankungen	104
5.2.3. Ergebnisse der Stanzbiopsie bei hämatoonkologischen Erkrankungen 105	
5.2.4. Lymphknotenbiopsie im Vergleich zu Exstirpation.....	108
5.3. Interpretation der Ergebnisse.....	110
6. Zusammenfassung	113
7. Summary	115
8. Literaturverzeichnis.....	117
9. Anhang	125
9.1. Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen	125
9.2. Danksagung.....	126

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AILT	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
AML	Akute myeloische Leukämie
Ass.	Assoziiert
CA	Karzinom
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CUP	Carcinoma of unknown primary
EBV	Epstein-Barr-Virus
ESMO	Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie
EX	Exstirpation
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
LA	Lymphadenopathie
LK	Lymphknoten
NET	Neuroendokriner Tumor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PID	Personenidentifikationsnummer
PTCL-NOS	Peripheres T-Zell-Lymphom, ohne Spezifizierung
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom
Unkl.	Unklar
US	Ultraschall
V.a.	Verdacht auf

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung von unterschiedlichen Biopsienadeln: Side-cutting Biopsienadel (links) und End-cutting Biopsienadel (rechts) (eigene Darstellung).....	23
Abbildung 2: Side-cutting Nadel beim Einführen in die Läsion (eigene Darstellung).....	23
Abbildung 3: Side-cutting Nadel beim Schneiden der Läsion (eigene Darstellung)	23
Abbildung 4: End-cutting Nadel beim Einführen in die Läsion (eigene Darstellung)	24
Abbildung 5: End-cutting Nadel beim Scheiden der Läsion (eigene Darstellung)	24
Abbildung 6: Oben ist das gewonnene Material der „side-cutting“ Nadel zu sehen, unten ist das Material der „end-cutting“ Nadel zu sehen (eigene Darstellung)	24
Abbildung 7: Übersicht der Ausschlusskriterien	27
Abbildung 8: Linearer Ultraschallkopf mit dem Führungsaufsatz, Stab und dem eingeführten Vollschnidzylinderbiopsieinstrument (BioPince®)	30
Abbildung 9: Darstellung des Lymphknotens mit Hilfe von Ultraschall in B-Bild- Modus	31
Abbildung 10: Darstellung des Lymphknotens mit farbkodierter Dopplersonographie zur Detektion von umliegenden Gefäßen und der Durchblutung des Lymphknotens.....	32
Abbildung 11: Darstellung des Lymphknotens im B-Bild-Modus mit dargestellter Stanznadel und dem vorhergesagtem Stanzweg.....	32
Abbildung 12: Stanzmaterial nach der Gewinnung durch die Biopsie	33
Abbildung 13: Vollschnidzylinderbiopsieinstrument (18 Gauge) von BioPince®	34
Abbildung 14: Anzahl der Stanzbiopsien nach Jahren	38
Abbildung 15: Geschlechterverteilung der n=735 punktierten Studienpatienten	39
Abbildung 16: Altersverteilung aller n=735 Studienpatienten	40

Abbildung 17: Altersverteilung mit Darstellung von weiblichen und männlichen Studienpatienten (n=735).....	41
Abbildung 18: Kumulierte Altersverteilung der n=735 Studienpatienten.....	42
Abbildung 19: Gründe für die Durchführung einer Biopsie bei n=793 Patientenfällen	43
Abbildung 20: Lokalisation der Lymphknoten bei n=793 Punktionen	44
Abbildung 21: Periphere Punktionsorte bei n=537 Punktionen mit detaillierten Lokalisationen (NHL= Non-Hodgkin-Lymphom, HL= Hodgkin-Lymphom)45	
Abbildung 22: Abdominelle Punktionsorte bei n=256 Punktionen mit detaillierten Lokalisationen (HL= Hodgkin-Lymphom, NHL= Non-Hodgkin-Lymphom)47	
Abbildung 23: Größenverteilung bei n=608 punktierten Lymphknoten	49
Abbildung 24: Endgültige klinische Diagnosen bei n=793 Studienfällen	67
Abbildung 25: Darstellung der endgültigen Diagnosen mit Unterteilung der Entitäten (NHL=Non-Hodgkin-Lymphom, HL= Hodgkin-Lymphom, CUP= carcinoma of unknown primary)	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterschiedliche zugrunde liegende Erkrankungen die zu Lymphadenopathie führen können (Claviez 2012).....	19
Tabelle 2: Tabelle zur Darstellung der Berechnung von Sensitivität und Spezifität	36
Tabelle 3: Übersicht peripherer Punktionsorte n=537 mit jeweiligen Entitäten (HL= Hodgkin-Lymphom, NHL= Non-Hodgkin-Lymphom).....	46
Tabelle 4: Übersicht abdominaler Punktionsorte n=256 mit jeweiligen Entitäten (HL=Hodgkin-Lymphom, NHL= Non-Hodgkin-Lymphom).....	48
Tabelle 5: Vergleich von histopathologischen Diagnosen in Marburg mit histopathologischen Diagnosen von den Referenzpathologien (n=26) (EBV= Epstein-Barr-Virus).....	51
Tabelle 6: Übersicht von diagnostischen Ergebnissen bei n=11 inadäquaten Initialbiopsien	53
Tabelle 7: Übersicht von diagnostischen Ergebnissen bei erneuten Biopsien (n=17)	55
Tabelle 8: Übersicht beider Prozeduren mit Exstirpationsgründen bei n=85 Studienfällen (AILT= Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom, ass.= assoziiert, B-NHL= B-Non-Hodgkin-Lymphom, CA= Karzinom, EBV= Epstein-Barr-Virus, EX= Exstirpation, GIST= gastrointestinaler Stromatumor, HL= Hodgkin-Lymphom, NSCLC= Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, SCLC= Kleinzelliges Lungenkarzinom, T-HNL= T-Non-Hodgkin-Lymphom, unkl.= unklar)	57
Tabelle 9: Übersicht der Diagnosen bei der Stanzbiopsie und bei der Lymphknotenexstirpation bei n=85 Fällen mit beiden Prozeduren.....	62
Tabelle 10: Übersicht beider Prozeduren mit unterschiedlichen histopathologischen Ergebnissen bei n=18 Studienfällen (B-NHL= B-Non-Hodgkin-Lymphom, CA= Karzinom, EBV= Epstein-Barr-Virus, HL= Hodgkin-Lymphom, LK= Lymphknoten, PTCL-NOS= Peripheres T-Zell-Lymphom, ohne Spezifizierung, T-HNL= T-Non-Hodgkin-Lymphom).....	63
Tabelle 11: Übersicht der endgültigen Diagnosen in n=793 Fällen	66
Tabelle 12: Entitäten solider Tumorerkrankungen, (CUP= Carcinoma of unknown primary).....	69

Tabelle 13: Endgültige Diagnosen solider Tumorerkrankungen (AML= Akute myeloische Leukämie, CA= Karzinom, NSCLC= Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, SCLC= Kleinzelliges Lungenkarzinom, NET= Neuroendokriner Tumor).....	70
Tabelle 14: Übersicht von Non-Hodgkin-Lymphomen und anderen lymphoproliferativen Erkrankungen.....	73
Tabelle 15: Übersicht endgültiger klinischer Diagnosen bei B-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL= B-Non-Hodgkin-Lymphome, B-CLL= B-Chronische lymphatische Leukämie, CLL= Chronische lymphatische Leukämie, EBV= Epstein-Barr-Virus)	74
Tabelle 16: Übersicht endgültiger klinischer Diagnosen bei T-Non-Hodgkin-Lymphomen (AILT= Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom, NHL=Non-Hodgkin-Lymphom, T-NHL= T-Non-Hodgkin-Lymphom)	76
Tabelle 17: Übersicht endgültiger klinischer Diagnosen bei anderen lymphoproliferativen Erkrankungen.....	77
Tabelle 18: Übersicht endgültiger klinischer Diagnosen bei Hodgkin-Lymphomen (EBV=Epstein-Barr-Virus, HL= Hodgkin-Lymphom)	77
Tabelle 19: Übersicht endgültiger Diagnosen benigner Erkrankungen.....	78
Tabelle 20: Darstellung von benignen Erkrankungen nach Ursache	80
Tabelle 21: Übersicht endgültiger Diagnosen mit Anzahl der adäquaten/inadäquaten Biopsieproben (RP=richtig positiv, RN=richtig negativ, FP= falsch positiv, FN= falsch negativ, IN= inadäquat, NHL= Non-Hodgkin-Lymphome, CUP= Carcinoma of unknown primary).....	82
Tabelle 22: Darstellung von Testergebnissen im Gesamtkollektiv	83
Tabelle 23: Diagnostische Ergebnisse im Gesamtkollektiv	83
Tabelle 24: Darstellung von Testergebnissen bei Primärdiagnosen im Gesamtkollektiv.....	84
Tabelle 25: Diagnostische Ergebnisse der Primärdiagnostik im Gesamtkollektiv	84
Tabelle 26: Darstellung von Testergebnissen bei Rezidivdiagnosen im Gesamtkollektiv.....	85
Tabelle 27: Diagnostische Ergebnisse der Rezidivdiagnostik im Gesamtkollektiv	85
Tabelle 28: Darstellung von Testergebnissen bei peripheren Punktionen.....	86

Tabelle 29: Diagnostische Ergebnisse bei peripheren Lymphknoten	86
Tabelle 30: Darstellung von Testergebnissen bei abdominellen Punktionen ...	87
Tabelle 31: Diagnostische Ergebnisse bei abdominellen Lymphknoten	87
Tabelle 32: Darstellung von Testergebnissen bei Lymphknoten <1cm	88
Tabelle 33: Diagnostische Ergebnisse bei Lymphknoten <1cm	88
Tabelle 34: Darstellung von Testergebnissen bei Lymphknoten ≥ 1 cm	89
Tabelle 35: Diagnostische Ergebnisse bei Lymphknoten ≥ 1 cm	89
Tabelle 36: Darstellung von Testergebnissen bei soliden Tumorerkrankungen	90
Tabelle 37: Ergebnisse bei soliden Tumorerkrankungen mit Vergleich von Primär- und Rezidivdiagnosen	90
Tabelle 38: Darstellung von Testergebnissen bei Lymphomen	91
Tabelle 39: Ergebnisse bei Lymphomen mit Vergleich von Primär- und Rezidivdiagnosen.....	91
Tabelle 40: Darstellung von Testergebnissen bei Non-Hodgkin-Lymphomen..	92
Tabelle 41: Ergebnisse bei Non-Hodgkin-Lymphomen im Vergleich von Primär- und Rezidiv- diagnosen	92
Tabelle 42: Darstellung von Testergebnissen bei Hodgkin-Lymphomen.....	93
Tabelle 43: Ergebnisse bei Hodgkin-Lymphomen im Vergleich von Primär- und Rezidiv- diagnosen	93
Tabelle 44: Darstellung von Testergebnissen bei benignen Erkrankungen.....	94
Tabelle 45: Darstellung von Ergebnissen bei Biopsie und Lymphknotenentnahme	95
Tabelle 46: Darstellung der Ergebnisse im Vergleich der ultraschallgestützten Biopsie mit der chirurgischen Lymphknotenentnahme.....	95
Tabelle 47: Studienvergleich der diagnostischen Treffsicherheit von Stanzbiopsien in Gesamtkollektiv	103
Tabelle 48: Studienvergleich bezüglich der diagnostischen Treffsicherheit in der Karzinom- diagnostik	104
Tabelle 49: Studienvergleich bezüglich der diagnostischen Treffsicherheit von Lymphomen	106

Tabelle 50: Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit bei NHL und HL (NHL=Non-Hodgkin-Lymphome, HL= Hodgkin-Lymphome).....	107
--	-----

1. Einleitung

Die Ultraschalldiagnostik wird bei vielen Fragestellungen als primäre Bildgebung eingesetzt. Die Untersuchungsmethode ist für den Patienten schmerzlos, ohne Kontraindikationen, ohne Nebenwirkungen und ohne Strahlenbelastung. Die schnelle, ubiquitäre Verfügbarkeit und direkter Einsatz am Patienten unter „real-time“ Bedingungen machen die Ultraschalldiagnostik zu einem wichtigen diagnostischen Werkzeug im klinischen Alltag.

Die Sonographie spielt in der primären Abklärung von Lymphknotenschwellungen eine wichtige Rolle (Ahuja und Ying 2005). Lymphknotenschwellungen können unterschiedlichster Ätiologie sein. Die Mehrzahl der Lymphknotenschwellungen sind durch reaktive oder andere nicht maligne Ursachen bedingt (Mohseni et al. 2014). Alter, Lokalisation und Größe müssen bei der Dignitätseinschätzung berücksichtigt werden (Gaddey und Riegel 2016).

Eine alleinige körperliche Untersuchung hat bei einer ungeklärten Lymphadenopathie je nach Erfahrung des Untersuchers eine Sensitivität von bis zu 82% (Xu et al. 2015). Durch die Anwendung der Ultraschalldiagnostik kann die Sensitivität für die Detektion von auffälligen malignen peripheren Lymphknoten bis auf 96,8% gesteigert werden (Ahuja et al. 2008).

Eine Einschätzung der Dignität ist anhand von sonographischen Merkmalen wie Lymphknotenarchitektur (Form und Aussenkontur), Echogenität oder Größe (Solbiati-Index: Verhältniss Länge zu Breite) möglich und kann eine richtungsweisende Hilfe in der Diagnosestellung sein (Jenssen 2009; Ahuja et al. 2008).

Bei uneindeutiger Diagnose, fehlender Größenregression innerhalb von vier bis sechs Wochen oder fehlender Größennormalisierung innerhalb von acht bis zwölf Wochen ist eine Lymphknotenentfernung laut AWMF, Leitlinie für Lymphknotenvergrößerung, indiziert (Claviez 2012). Nur die Beurteilung der gesamten Architektur des Lymphknotens in Gänze kann eine definitive Diagnose der Lymphadenopathie erbringen (Bazemore und Smucker 2002).

Nach Empfehlung der ESMO (europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie) stellt die Lymphknotenexstirpation den Goldstandard in Europa dar (Dreyling et al. 2017; Dreyling et al. 2014; Eichenauer et al. 2018).

Allerdings ist eine chirurgische Lymphknotenentfernung nicht risikoarm und nicht jeder Patient kann sich aufgrund der Vorerkrankungen einer Generalanästhesie unterziehen (Chun-Nan Chen 2014). Eine alternative Prozedur stellt die bildgebend geführte Stanzbiopsie dar. Die vorliegende retrospektive Studie hat zum Ziel die diagnostische Treffsicherheit einer ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie in der weiterführenden Diagnostik von ungeklärter Lymphadenopathie darzustellen.

2. Grundlagen

2.1. Lymphadenopathie – Definition und Epidemiologie

Lymphknoten sind ein Bestandteil des Immunsystems. Der menschliche Körper verfügt über annähernd 600 Lymphknoten (Ferrer 1998). Eine Aktivierung des Immunsystems, sei diese eines malignen oder nicht malignen Ursprungs, kann bis zur einer 15-fachen Vergrößerung eines oder mehrerer Lymphknoten führen (Ghirardelli et al. 1999). Eine Lymphadenopathie definiert einen abnormen Lymphknoten – sei es in Größe, Anzahl oder Konsistenz. Die Lymphadenopathie kann lokalisiert und generalisiert (zwei unabhängige Körperareale sind betroffen) auftreten. Diese ist hinsichtlich der Abgrenzung von Differentialdiagnose von Bedeutung (Ferrer 1998).

Reaktive, beziehungsweise gutartig veränderte, Lymphadenopathien präsentieren sich druckdolent, von der Konsistenz weicher und gut verschieblich. Diese treten überwiegend akut auf, zum Beispiel bei einem Infekt, und verändern ihre Größe langfristig nicht. Schmerzlose, derbe, schlecht verschiebbare Lymphknoten, als auch eine langsame Entstehung mit Größenprogredienz, sind mögliche Hinweise auf Malignität (Ghirardelli et al. 1999).

Generell beträgt der Durchmesser eines Lymphknotens normalerweise weniger als ein Zentimeter. Definitionsgemäß wird von einer Lymphadenopathie bei einer Größe des Lymphknotens von mehr als einem Zentimeter gesprochen.

Zusätzlich richtet sich die Dignitätseinschätzung eines Lymphknotens nach den auftretenden Regionen. In der epitrochlearen Region gelten Lymphknoten ab einem Durchmesser von mehr als 0,5 cm als abnormal, in der inguinalen Region erst ab einem Durchmesser von mehr als 1,5 cm (Morland 1995).

Ebenso spielt das Alter des Patienten eine Rolle in der Beurteilung einer Lymphadenopathie. Lymphknotenvergrößerungen im Kindes- und Jugendalter sind meist auf infektiöse oder gutartige Geschehen zurückzuführen (Bazemore und Smucker 2002).

Mit steigendem Alter steigt auch die Wahrscheinlichkeit einer malignen Ätiologie. Bei Patienten über 40 Jahren konnte in 4% eine maligne Ursache bei ungeklärter Lymphadenopathie nachgewiesen werden, bei Patienten unter 40 nur in 0,4% (Fijten und Blijham 1988).

Die Inzidenz einer malignen Erkrankung bei einer ungeklärten Lymphadenopathie in der Primärversorgung liegt bei 1-2% (Fijten und Blijham 1988). Risikofaktoren wie höheres Alter der Patienten, derbe und nicht verschiebbare Lymphknotenbeschaffenheit gegenüber dem umliegenden Gewebe, persistierende Lymphadenopathie und supraklavikuläre Lokalisation können Hinweise auf maligne Genese liefern (Bazemore und Smucker 2002). Symptome wie Nachtschweiß, Fieber und unklarer Gewichtsverlust (B-Symptomatik) können den Verdacht erhärten.

2.2. Lymphknotenerkrankungen

Die Differenzialdiagnosen bei einer ungeklärten Lymphadenopathie sind breit. In der folgende Tabelle 1 sind mögliche Ätiologien einer ungeklärten Lymphadenopathie dargestellt.

Tabelle 1: Unterschiedliche zugrunde liegende Erkrankungen die zu Lymphadenopathie führen können (Claviez 2012)

Ursachen	Beispiele
Maligne Erkrankungen	Hämatologische Erkrankungen: Non-Hodgkin-Lymphome und Hodgkin-Lymphome, Leukämien, Metastasen: Lungen-, Brust-, Nierentumore und viele weitere
Infektionen	Viren: EBV, HIV, Cytomegalievirus Bakterien: Tuberkulose, Streptokokken- und Staphylokokkeninfektionen, Yersinien Pilze: Histoplasmose Parasiten: Toxoplasmose, Leishmaniose
Immunologische Erkrankungen	Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis, Dermatomyositis
Sonstige	Sarkoidose, Stoffwechselerkrankungen
Iatrogen	Medikamente, wie z.B. Allopurinol, Phenytoin, Isoniazid

2.3. Diagnostisches Vorgehen und die Probengewinnung

Eine ungeklärte Lymphadenopathie stellt im klinischen Alltag eine diagnostische Herausforderung dar. Obwohl Fijten und Blijham konstatierten, dass die Inzidenz an malignen Erkrankungen bei Lymphadenopathien in der Primärversorgung lediglich 1,0- 2,0 Prozent beträgt, muss im Einzelfall eine maligne Ätiologie definitiv ausgeschlossen werden (Fijten und Blijham 1988). Dies beinhaltet in den allermeisten Fällen die definitive Klärung der Läsion durch eine histologische Sicherung (Screaton et al. 2002).

Insbesondere bei Lymphomverdacht stellt die chirurgische Lymphknotenentnahme laut der ESMO (europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie) den Goldstandard dar (Dreyling et al. 2017; Eichenauer et al. 2018; Dreyling et al. 2014). Eine chirurgische Lymphknotenentnahme ist mit personellem und zeitlichem Aufwand verbunden. Nicht allen Patienten kann eine chirurgische Exstirpation, insbesondere in einer Vollnarkose, zugemutet werden (Skelton et al. 2015). Chirurgische Interventionen haben größere Schnittwunden zufolge. Komplikationen wie Nachblutungen, Infektionen und Wundheilungsstörungen können auftreten.

Bei Lymphknotenentnahmen vor allem im inguinalen als auch axillären Bereich kann es postoperativ zur Bildung von Lymphfisteln kommen (Hackert et al. 2006). Durch den Einsatz von Nahtmaterial können insbesondere im Kopf- und Halsbereich sichtbare Narben zurückbleiben (Lachar et al. 2007). Aus all diesen Gründen gewinnen alternative Techniken zur histologischen Materialgewinnung zunehmend an Bedeutung.

Der Trend zur minimalinvasiven Diagnostik und Therapie setzt sich in unterschiedlichen chirurgischen Fachdisziplinen der Medizin zunehmend durch (Kaufmann et al. 2001; Stewart et al. 2019). Auch in der histopathologischen Sicherung spielen minimalinvasive Techniken in der Diagnostik eine immer bedeutendere Rolle (Ballo und Sneige 1996; Häggarth et al. 2002). Eine retrospektive Studie aus dem Lymphknotenreferenzzentrum in Kiel zeigte eine Zunahme der histologisch untersuchten Lymphknoten in Form von ultraschallgestützten Stanzproben von 2,1%, im Jahre 1992, auf 20,3% im Jahre 2012 (Johl et al. 2016).

Hinsichtlich der Nadelbiopsie zur Gewebsgewinnung werden Nadeln unterschiedlichen Durchmessers verwendet. Grundsätzlich werden Biopsien mit Feinnadeln von Grobnadelbiopsien unterschieden.

2.3.1. Feinnadelbiopsie / Feinnadelaspirationsbiopsie

Die Feinnadelbiopsie ist eine minimalinvasive Möglichkeit zur Gewinnung von Gewebeproben aus unterschiedlichen Organen und Geweben. Die häufigsten Anwendungen finden an den Organen wie Brust, Lunge, Schilddrüse, Lymphknoten, abdominelle Tumoren und Weichteiltumoren statt. Sie lässt sich schnell, unkompliziert und kosteneffektiv in einem ambulanten Setting durchführen (Berner et al. 2011).

Aufgrund der Gewinnung des Materials mit einer sehr feinen Nadel (<1mm Innendurchmesser) ist meist nur eine Entnahme zur zytologischen Untersuchung möglich. Das zytologische Material setzt der diagnostischen Weiterverarbeitung jedoch Grenzen. Eine Beurteilung der histologischen Architektur der Läsion ist ausgeschlossen und eine komplette immunhistochemische Analyse des Materials ist kaum möglich (Oh et al. 2016). Für metastasierte Karzinome bewegt sich die diagnostische Treffsicherheit im Bereich von 82-96 % (Mohseni et al. 2014). Limitationen gibt es vor allem in der Diagnostik von Hodgkin-Lymphomen und in der Subtypisierung von Non-Hodgkin Lymphomen (Sandhaus 2000). Dies liegt gewöhnlich an dem zu geringen Biopsiematerial (Lioe et al. 1999; Pedersen et al. 2013). Aus dem Grund wird die Feinnadelbiopsie für ungeklärte Lymphadenopathie und vor allem beim Verdacht auf lymphatische Erkrankungen in den Leitlinien von der europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) als nicht ausreichend deklariert (Dreyling et al. 2017).

2.3.2. Grobnadelbiopsie/ Stanzbiopsie

Eine weitere Möglichkeit der Probengewinnung bietet die Stanzbiopsie. Die Stanzbiopsie stellt eine hybride diagnostische minimalinvasive Methode zwischen der Feinnadelbiopsie und der chirurgischen Lymphknotenentnahme dar. Sie vereint die schnelle und sichere ambulante Durchführbarkeit, die mit deutlichen Kosteneinsparungen gegenüber der chirurgischen Lymphknotenentnahme verbunden ist (Lachar et al. 2007).

In einigen Fachdisziplinen wie zum Beispiel in der Gynäkologie und der Urologie (Mamma- und Prostatadiagnostik) gehört die Stanzbiopsie bereits zur etablierten diagnostischen Technik (Ballo und Sneige 1996; Häggarth et al. 2002).

Im Gegensatz zu einer Feinnadelbiopsie ermöglicht eine Stanzbiopsie die Gewinnung von ausreichend großen Gewebszylindern, die eine definitive histologische Diagnose (Schmidt et al. 2015) und somit eine adäquate Therapie ermöglichen. Die Stanzbiopsie wird von der europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) nur in den Fällen empfohlen, die von der Lage her (zum Beispiel retroperitoneale Lage) einer chirurgischen Lymphknotenexstirpation schwer zugänglich sind (Dreyling et al. 2017; Buske et al. 2017).

Grundsätzlich können zwei Arten von Gewebsgewinnung durch zwei unterschiedliche Nadelkonstruktionen bei den Stanzbiopsien unterschieden werden: eine „side-cutting“ und eine „end-cutting“ Biopsienadel (Abbildung 1). Diese zwei Nadeln unterscheiden sich in der Schneidetechnik.

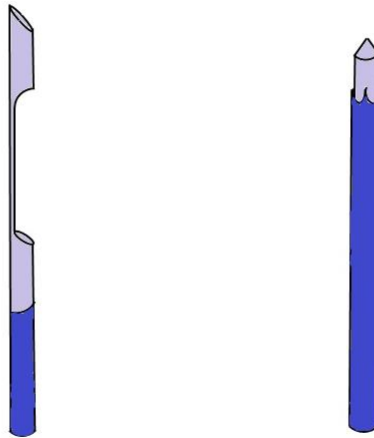


Abbildung 1: Schematische Darstellung von unterschiedlichen Biopsienadeln: Side-cutting Biopsienadel (links) und End-cutting Biopsienadel (rechts) (eigene Darstellung)

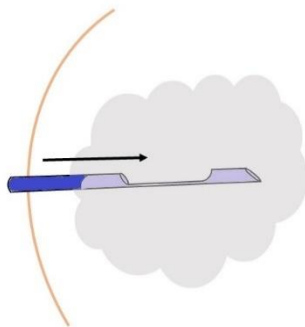


Abbildung 2: Side-cutting Nadel beim Einführen in die Läsion (eigene Darstellung)

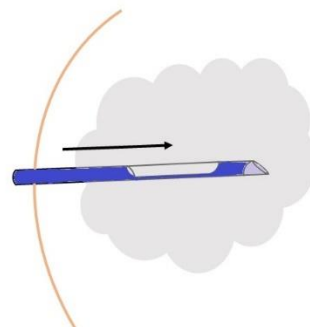


Abbildung 3: Side-cutting Nadel beim Schneiden der Läsion (eigene Darstellung)

Nach dem Einführen der Nadelspitze (blau dargestellt) an die Läsion, wird die innere Kanüle durch Betätigung des Auslösers aus der Biopsienadel herausbefördert (Abbildung 2). Nach dem die innere Kanüle herausbefördert wurde schiebt sich die äußere Kanüle der Nadel hervor, sodass die innere Kanüle von ihr umhüllt wird. Somit wird ein Stück der Läsion herausgeschnitten (Abbildung 3).

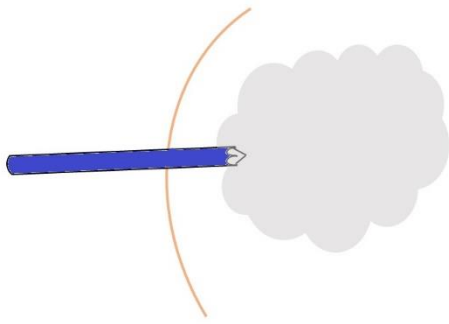


Abbildung 4: End-cutting Nadel beim Einführen in die Läsion (eigene Darstellung)

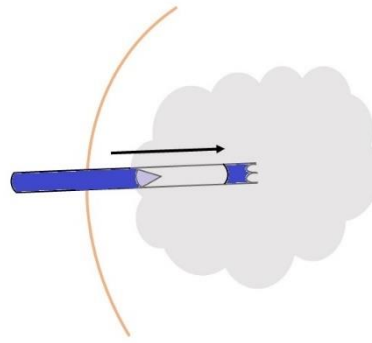


Abbildung 5: End-cutting Nadel beim Scheiden der Läsion (eigene Darstellung)

Bei der end-cutting Nadel verhält es sich ähnlich. Die Spitze der Nadel wird an die zu schneidende Läsion herangeführt (Abbildung 4). Bei der Betätigung des Schussapparates wird die umhüllende Kanüle der Nadelspitze herausbefördert und schneidet somit ein Stück des Materials aus der Läsion (Abbildung 5). Die Unterschiede liegen vor allem an der Menge des gewonnenen Materials. Bei der „side-cutting“ Nadel fehlt ein kleines Stück des Materials, das durch die Bauweise der „side-cutting“ Nadel bedingt ist. Bei der „end-cutting“ Nadel wird bei der Verwendung ein ganzer Zylinder an Material gewonnen (Abbildung 6).

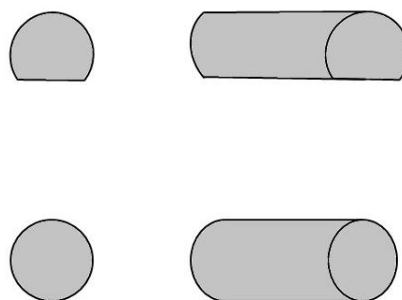


Abbildung 6: Oben ist das gewonnene Material der „side-cutting“ Nadel zu sehen, unten ist das Material der „end-cutting“ Nadel zu sehen (eigene Darstellung)

Bei der Verwendung von der „end-cutting“ Biopsienadel kann im Vergleich zur „side-cutting Methode“ bis zu 30% mehr Material entnommen werden (Diederich et al. 2006). Laut Herstellerangabe von BioPince® (Argon Medical Devices) können sogar bis zu 59% mehr Gewebe als bei anderen Biopsienadeln gewonnen werden.

2.3.3. Fragestellung der Studie

Goldstandard in der Primärdiagnostik der unklaren Lymphadenopathie (LA) ist die komplette Lymphknotenexstirpation. Die sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie bietet eine alternative Methode der Diagnosesicherung und wird zur Histologiegewinnung breitflächig eingesetzt (Ballo und Sneige 1996; Häggarth et al. 2002; Schmidt et al. 2015). In der vorliegenden Studie wurde die ultraschallgestützte Vollzylinder-Stanzbiopsie („end-cutting“) an einem breiten Patientengut hinsichtlich der diagnostischen Treffsicherheit untersucht.

3. Patienten, Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von neun Jahren (01/2006 bis zum 06/2015) wurden in der interdisziplinären Ultraschallabteilung des Universitätsklinikum Marburg insgesamt n=804 Punktionen an Patienten mit unklaren peripheren und abdominellen Lymphadenopathien mittels ultraschallgesteuerter Stanzbiopsie durchgeführt.

Die Indikation zu einer ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie ergab sich aus der pathologischen Darstellung der Lymphknoten im B-Bild Ultraschall sowie der klinischen Befunde und der Symptome der Patienten. Mithilfe einer sonographisch gesteuerten Stanzbiopsie BioPince® Vollzylinderbiopsieinstrument (18 Gauge) wurden Gewebeproben aus Lymphadenopathien entnommen und anschließend histologisch untersucht.

Alle Biopsien wurden von einem erfahrenen Arzt (C. Görg) im Fach der Hämatonkologie und gleichzeitigem Leiter des interdisziplinären Ultraschallzentrums am UKGM Marburg sowie DEGUM Seminarleiter durchgeführt. Folgende Daten wurden routinemäßig gespeichert:

- Personenidentifikationsnummer des Patienten (PID)
- Name des Patienten
- Datum der durchgeführten Stanzbiopsie

Mittels dieser Daten wurden einzelne Patientenakten elektronisch aufgerufen und nach benötigten Informationen durchsucht.

Die Eingangskriterien für die retrospektive Studie waren:

- Befund der Ultraschalluntersuchung mit Dokumentation der Biopsie
- Ergebnis der histologischen Untersuchung des entnommenen Materials
- Entlassungsbrief mit endgültiger Diagnose

Insgesamt wurden in dem oben genannten Zeitraum n=804 Punktionen an Patienten mit ungeklärten Lymphadenopathien durchgeführt.

Bei vier Patientenfällen waren die Patientenakten nicht abrufbar und bei sieben Patientenfällen konnte kein endgültiger Arztbrief in den Patientenakten eruiert werden. Aufgrund von unvollständiger Akte wurden diese Patientenfälle aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden somit $n=11$ Patientenfälle ausgeschlossen. Es verblieben $n=793$ Patientenfälle, die in die Studiauswertung gelangten (Abbildung 7).

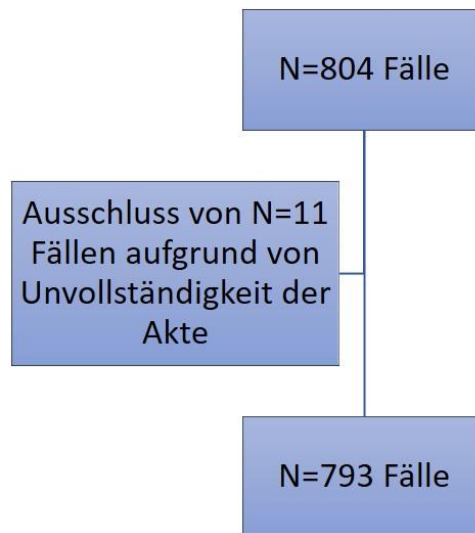


Abbildung 7: Übersicht der Ausschlusskriterien

3.2. Material und Methoden

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Studie. Die retrospektiven Daten wurden einzeln aus den elektronischen Patientenakten (ORBIS) des Universitätsklinikum Marburg entnommen und ausgewertet.

3.2.1. Datengewinnung

Elektronische Patientenakten wurden anhand von Personenidentifikationsnummern der Patienten, den Namen des Patienten und dem Datum der Biopsie im Dokumentationssystem Orbis SP 08.04.27 aufgerufen und im interdisziplinären Ultraschallzentrum ausgewertet.

Aus den Patientenakten wurden folgende Daten entnommen:

- 1) **Fälle:** Die Gesamtheit der durchgeführten Punktionen in dem definierten Zeitraum von neun Jahren (01/2006 bis zum 06/2015) wurden als Patientenfälle mit PID dokumentiert und anonymisiert.
- 2) **Das Alter des Patienten und das Datum der Punktion**
- 3) **Indikation für die Durchführung einer Biopsie:** Wurde die Biopsie im Zuge einer Primärdiagnose oder aufgrund einer Rezidivdiagnose durchgeführt. In die Gruppe der Primärdiagnose fielen Patienten, die noch nie an einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte erkrankt waren. Patienten, die aufgrund einer Rezidivdiagnose punktiert wurden, hatten bereits in der Krankengeschichte, oder zum Zeitpunkt der Punktion mindestens eine bereits diagnostizierte maligne Erkrankung.
- 4) **Lokalisation der Lymphadenopathien:** Hier wurde zwischen einer abdominalen und einer peripheren Lokalisation der ungeklärten Lymphadenopathien unterschieden.
- 5) **Größe des Lymphknotens:** Der größtmögliche Durchmesser des zu punktierenden Lymphknotens wurde in Zentimetern dokumentiert.
- 6) **Ergebnis der histologischen Untersuchung des punktierten Lymphknotens**
- 7) **Referenzbegutachtung:** Im Falle einer angeforderten Referenzbegutachtung, wurde die begutachtende Stelle und das Ergebnis der Referenzbegutachtung dokumentiert.

- 8) **Endgültige Diagnose:** Anhand vom finalen Arztbrief wurde eine endgültige Diagnose erfasst.
- 9) **Weitere Prozeduren:** Wenn weitere Prozeduren nach der Initialbiopsie, wie zum Beispiel Rebiopsie oder Exstirpation des punktierten Lymphknotens folgten, wurden diese Daten mit Datum, Lokalisation und histologischem Ergebnis dokumentiert.
- 10) **Nachsorge:** Dokumentation von Nachsorge bei unauffälligen oder reaktiven Lymphknoten.

11) **Komplikationen nach der Punktion**

3.2.2. Untersuchungsmethode

Alle Patienten mit unklarer Lymphadenopathie wurden zunächst mit Hilfe der B-Bildsonographie untersucht. Ein Lymphknoten wurde als pathologisch eingestuft, wenn die Architektur, das Aussehen und die Größe des Lymphknotens anhand des Ultraschallbildes auf maligne Veränderung hinwiesen oder schwer als benigne, bei unklaren Veränderungen, einzustufen war.

Die Patienten wurden vor der Punktion mindestens einmal mit Hilfe von Ultraschallgerät an der Punktionsstelle untersucht. Die Indikation zur Punktion wurde in Zusammenschau mit den klinischen Befunden des Patienten und dem Ultraschallbild durch die behandelnden Ärzte und den sonographischen Untersucher gestellt. Jeder Patient wurde letztendlich über die Notwendigkeit der Punktion als auch über die möglichen Komplikationen und Risiken aufgeklärt.

3.2.3. Biopsiedurchführung

Bei vorliegendem Einverständnis des Patienten zur Intervention erfolgte die sonographisch gesteuerte Biopsie des Lymphknotens. Kontraindikationen für die Intervention stellte eine Thrombopenie (<50 G/l), eine eingeschränkte Gerinnung (Quick $<50\%$), die volle Antikoagulation eines Patienten oder eine Therapie mit zwei Thrombozytenaggregationshemmern. Je nach Lokalisation des punktierten Lymphknotens erfolgte die entsprechende Lagerung des Patienten. Die Punktion erfolgte letztendlich unter sterilen Bedingungen nach Empfehlungen der DEGUM. Die Durchführung der Biopsie erfolgte in Lokalanästhesie mit 10ml 1%igen

Ultracain. Die Biopsie erfolgte unter Verwendung eines Nadelführungsaufsatzsystems zur Sicherstellung Punktionsweges (Abbildung 8).

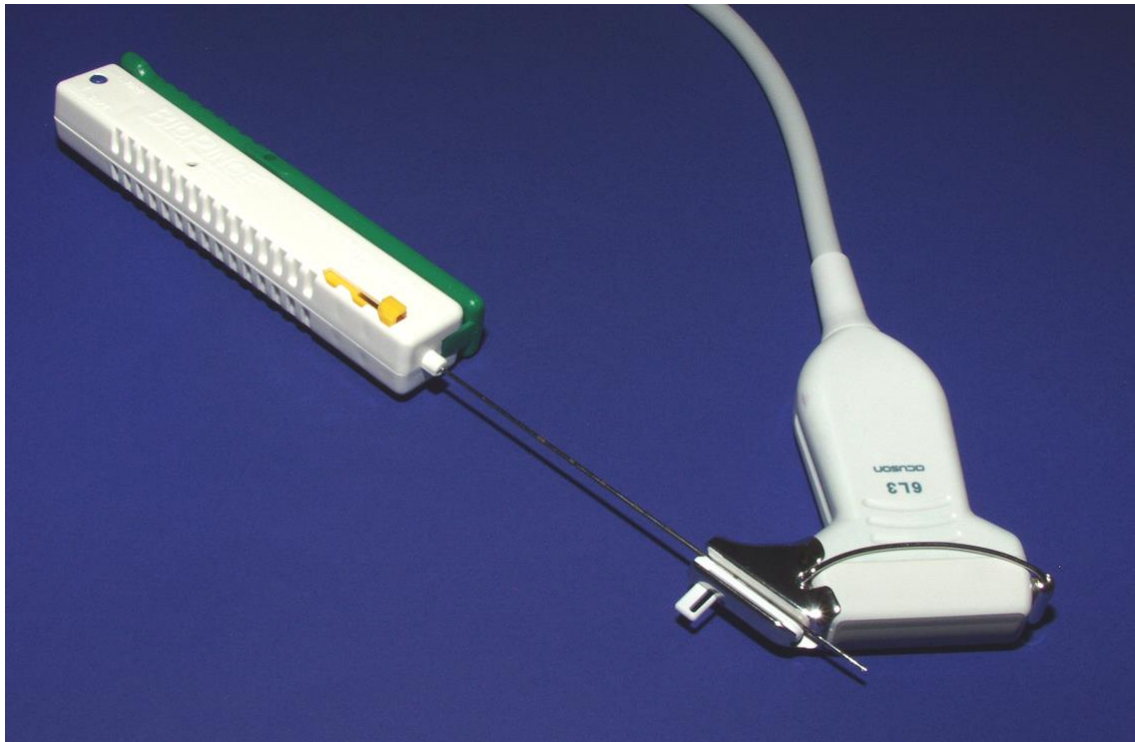


Abbildung 8: Linearer Ultraschallkopf mit dem Führungsaufsatz, Stab und dem eingeführten Vollschnidzylinderbiopsieinstrument (BioPince®)

Das Biopsieinstrument wurde auf die gewünschte Eindringtiefe eingestellt. Diese betrug, abhängig von der Größe des zu punktierenden Lymphknotens zwischen 13mm (für eine 9mm lange Stanze), 23mm (für eine 19mm lange Stanze) und 33mm (für eine 29mm lange Stanze). Mit Hilfe des Ultraschallkopfes wurde anschließend der Lymphknoten erneut dargestellt. Die Punktionsnadel wurde durch den aufliegenden Führungsaufsatz am Ultraschallkopf mit dem einliegenden Führungsstab zur Stabilisierung gebracht. Unter Ultraschallsicht wurde die Punktionsnadel zum Kortex des Lymphknotens vorgeführt. Anschließend entsicherte der durchführende Arzt das Biopsieinstrument und löste den Abzug, sodass die Nadel in dem vorgesehenen Lymphknotenareal eine Stanze fasste.

In den folgenden Abbildungen ist in einem Beispiel das sonographisch dokumentierte Vorgehen der ultraschallgestützten Lymphknotenbiopsien dargestellt. Zuerst wurde sonographisch im B-Bild-Modus der Lymphknoten dargestellt, der punktiert werden sollte (Abbildung 9). Hiermit konnte die genaue Dokumentation

des Aussehens, der Größe und der Lokalisation des Lymphknotens vorgenommen werden.

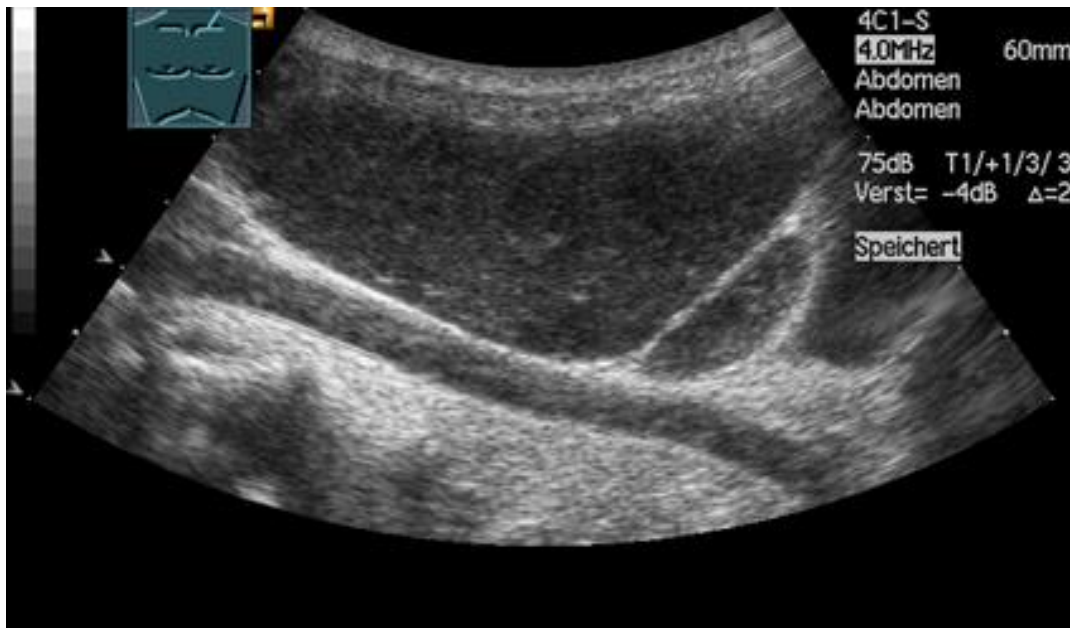


Abbildung 9: Darstellung des Lymphknotens mit Hilfe von Ultraschall in B-Bild-Modus

Vor der ultraschallgestützten Punktion erfolgte mit Hilfe von farbkodierter Doppelsonographie die Darstellung der Blutversorgung des Lymphknotens sowie die Darstellung der umliegenden Gefäße zur Vermeidung von Gefäßpunktionen (Abbildung 10).

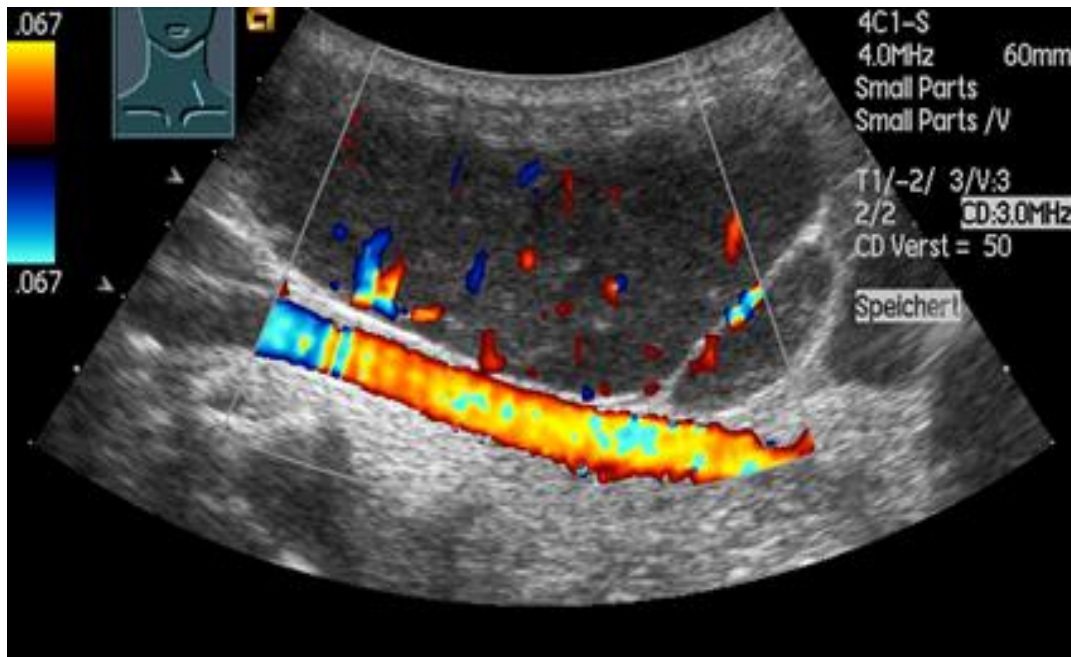


Abbildung 10: Darstellung des Lymphknotens mit farbkodierter Dopplersonographie zur Detektion von umliegenden Gefäßen und der Durchblutung des Lymphknotens

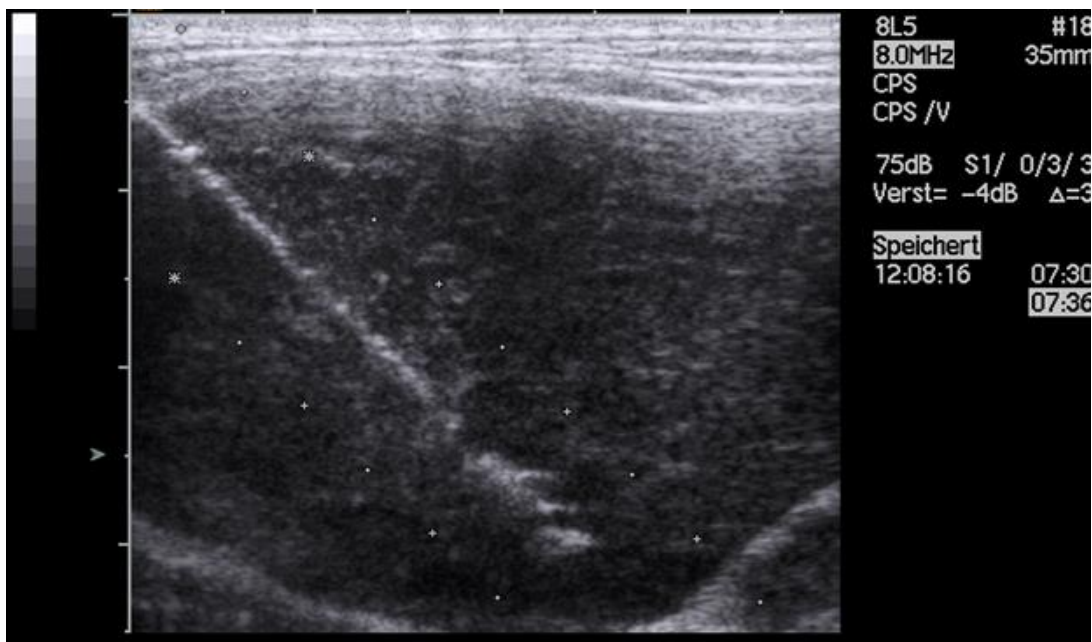


Abbildung 11: Darstellung des Lymphknotens im B-Bild-Modus mit dargestellter Stanznadel und dem vorhergesagtem Stanzweg

Nach der Darstellung und Optimierung des Punktionsweges konnte nach Einführung des Biopsieinstrumentes in den Führungsaufsatz am Schallkopf der Punktionsweg sonographisch dargestellt werden (Abbildung 11).

Die Abbildung 12 zeigt den anschließend gewonnenen Stanzzyylinder für die weitere histologische Aufarbeitung.



Abbildung 12: Stanzmaterial nach der Gewinnung durch die Biopsie

Nach einer durchgeführten Stanzbiopsie wurde die Stelle mit einem Sandsack für mindestens eine Stunde komprimiert, um das Risiko einer Nachblutung an der Punktionsstelle zu reduzieren. Der Patient verblieb solange unter ärztlicher Beobachtung. Nach einer Stunde erfolgte gegebenenfalls eine erneute sonographische Kontrolle der Biopsiestelle und falls keine Komplikationen auftraten, konnte der Patient in eine ambulante Betreuung entlassen oder zurück auf die Station gebracht werden. In Abhängigkeit der Punktionsstelle erfolgte eine ambulante oder stationäre Kontrolle. Vor allem bei abdominellen Lymphknotenpunktionen erfolgte eine stationäre Überwachung und eine Hämoglobinkontrolle am Folgetag zur Erfassung von akuten Nachblutungen.

3.2.4. Geräte und Software

Für die Durchführung der Punktionen im interdisziplinären Ultraschalllabor des Universitätsklinikums Marburg wurden Ultraschallgeräte vom Typ ACUSON Sequoia 512 der Marke Siemens verwendet.

Die Stanzbiopsie erfolgte mit Hilfe von 18 Gauge dicken BioPince® Vollschneidzylinderbiopsieinstrument (end-cutting- Instrument) der InterV - MD Technologies Inc., Gainesville/USA (Abbildung 13).

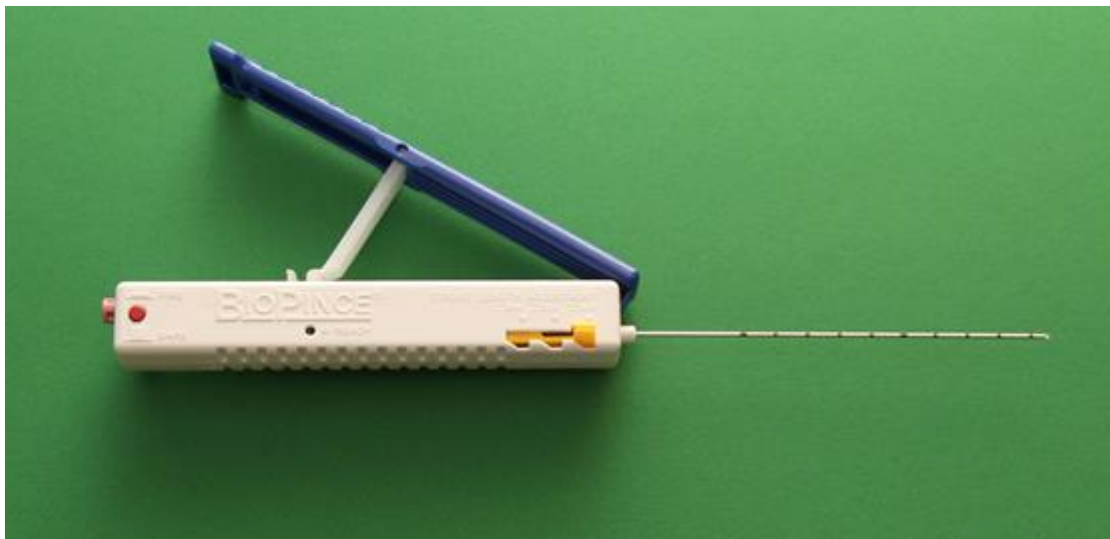


Abbildung 13: Vollschneidzylinderbiopsieinstrument (18 Gauge) von BioPince®

Die Patientendaten wurden in den elektronisch aufgezeichneten Patientenakten im Dokumentationssystem Orbis SP 08.04.27 des Universitätsklinikums Marburg aufgerufen. Zur statischen Auswertung wurde zum einen das Programm Excel 2016 sowie das statische Programm R Version 3.3.2 verwendet.

3.3. Datenauswertung

Die Kernaufgabe dieser Arbeit war die Ermittlung der diagnostischen Treffsicherheit sowie der Sensitivität und der Spezifität der ultraschallgestützten Lymphknotenstanzbiopsien bei ungeklärten Lymphadenopathien.

Hierzu wurden alle genannten Daten, die bereits im Kapitel 3.2.1 beschrieben worden sind, erhoben. Anhand der Daten wurden histologische Ergebnisse der gewonnenen Gewebeproben bei der Punktion zusammen mit den endgültigen Diagnosen der Patienten verglichen. Hierdurch konnte eruiert werden, inwieweit die histologische Diagnose der Stanzbiopsie mit der endgültigen Diagnose im finalen Arztbrief übereinstimmte. Wenn eine Gewebeprobe der Initialbiopsie aus Marburg zum Referenzpathologen (Kiel (Prof. Klapper), Gießen (Prof. Gattenlöhner), Berlin (Prof. Stein), Würzburg (Prof. Müller-Hermelink/ Prof. Rosenwald)) versandt wurde, wurde die histopathologische Diagnose der Referenzpathologie verwendet.

Die Diagnose richtete sich nach der finalen Entlassungsdiagnose, nach der sich ebenso die Therapie richtete. Sie setzte sich aus allen notwendigen Diagnostiken, die die behandelnden Ärzte für die Diagnosestellung benötigten. Hierzu gehören zum Beispiel die klinische Labordiagnostik, bildgebende Diagnostiken und weiterführende Diagnostik wie Knochenmarkspunktion oder chirurgischer Lymphknotenentnahme.

3.4. Statistik - Angewandte statische Berechnungen

Die statischen Berechnungen erfolgten nach statischer Beratung am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg durch Prof. Dr. Timmesfeld.

Tabelle 2: Tabelle zur Darstellung der Berechnung von Sensitivität und Spezifität

Biopsieprobe	Grunderkrankung		Sensitivität	Spezifität
	Maligne (krank)	Benigne (gesund)		
Positiv (krank)	a	b	$a/(a+c)$	
Negativ (gesund)	c	d		$d/(d+b)$

Die Sensitivität definiert den Anteil der positiven Tests unter den tatsächlich erkrankten Personen (Bender und Lange 2007). Sie errechnet sich wie folgt: Anzahl der Erkrankten mit positivem Testergebnis geteilt durch die Gesamtanzahl der tatsächlich Erkrankten (Tabelle 2).

$$\text{Sensitivität} = \frac{a}{(a + c)} * 100$$

Die Spezifität gibt den Anteil des negativen Tests unter den gesunden Personen einer Stichprobe (Bender und Lange 2007). Sie errechnet sich wie folgt: Anzahl der Gesunden mit negativem Testergebnis geteilt durch die Gesamtanzahl der tatsächlich Gesunden (Tabelle 2).

$$\text{Spezifität} = \frac{d}{(d + b)} * 100$$

Für die Berechnung der Sensitivität und der Spezifität wurde ein konservatives Vorgehen gewählt. Dies bedeutet, dass die inadäquaten Stanzbiopsien jeweils zu dem Nenner addiert wurden.

Die diagnostische Treffsicherheit ist die Summe der richtig positiven und richtig negativ erkannten Diagnosen in Prozent ausgedrückt (Tabelle 2).

$$\text{Treffsicherheit} = \frac{a + d}{(a + b + c + d)} * 100$$

Konfidenzintervall ist ein Bereich, in dem mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (üblicherweise mit 95%-Wahrscheinlichkeit, also 95%-Konfidenzintervall) der „wahre“ Wert einer Effektgröße liegt. Es beschreibt die Unsicherheit über die Zuverlässigkeit der Aussage zur Effektgröße (Simel et al. 1991).

In den Subgruppen wurden Hypothesen über die Zusammenhänge mit Hilfe von χ^2 -Test überprüft.

4. Ergebnisse

Der Einsatz der ultraschallgestützten Stanzbiopsie zeigte sich in der vorliegenden Arbeit in der Zeit über neun Jahren in der Frequenz zunehmend.

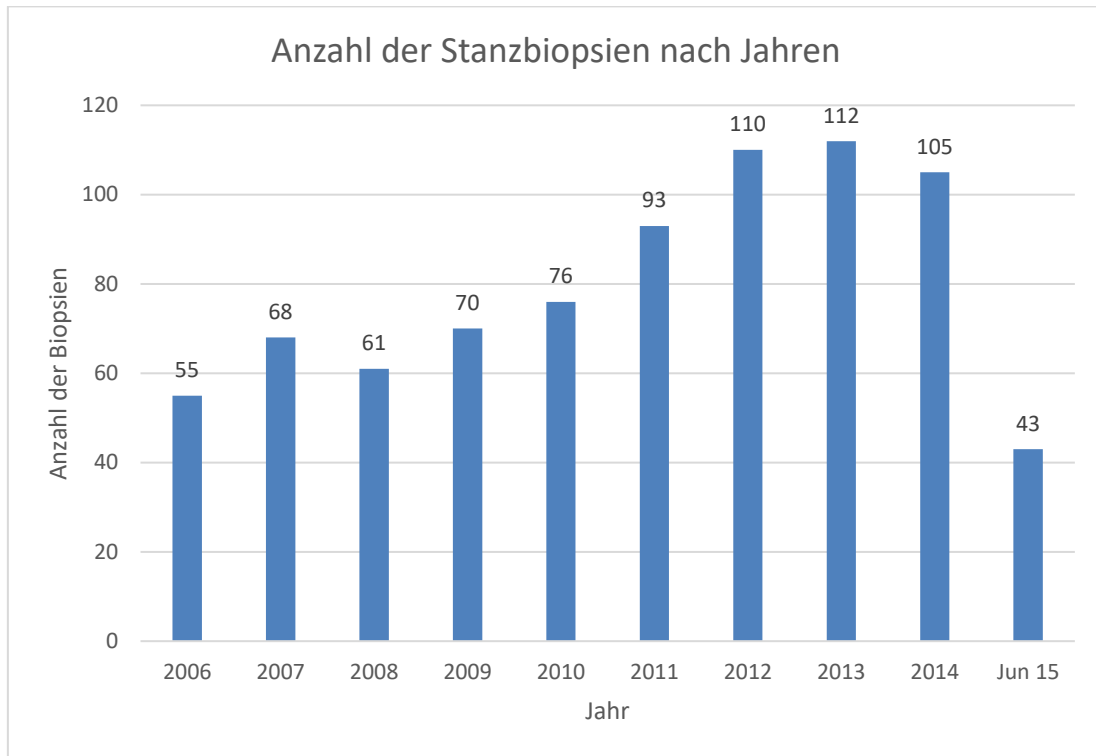


Abbildung 14: Anzahl der Stanzbiopsien nach Jahren

Im Jahre 2006 wurden insgesamt $n=55$ Punktionen (6,9%) durchgeführt. Sieben Jahre später, im Jahre 2013, wurden doppelt so viele Punktionen $n=112$ (14,1%) wie im Vergleich zum Jahre 2006 durchgeführt (Abbildung 14).

4.1. Demographische Daten

Es wurden insgesamt $n=793$ durchgeführte Punktionen in die Studie eingeschlossen. Die Gesamtzahl von $n=793$ Punktionen wurde in dem definierten Zeitraum von neun Jahren (01/2006 bis zum 06/2015) an $n=735$ Patienten durchgeführt. Im Gesamtkollektiv der Fälle wurden $n=31$ (4%) Patienten zweimal, $n=12$ (2%) Patienten wurden dreimal und ein Patient wurde viermal zu verschiedenen Zeitpunkten punktiert.

4.1.1. Geschlechterverteilung der Patienten

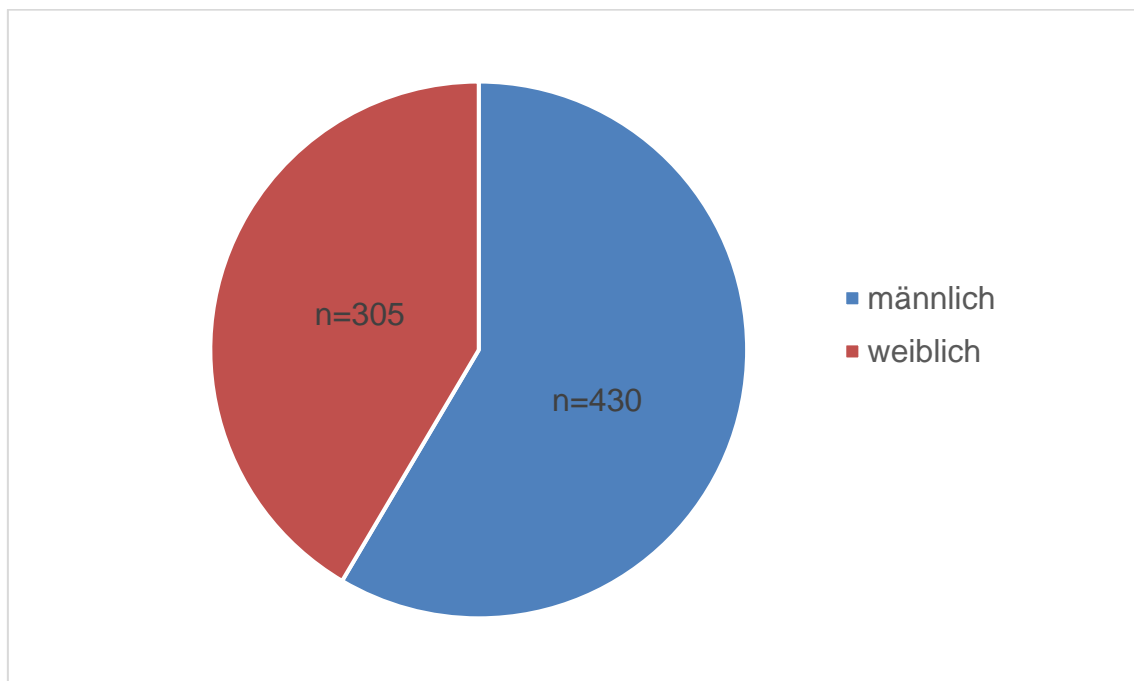


Abbildung 15: Geschlechterverteilung der $n=735$ punktierten Studienpatienten

305 (41%) der Patienten waren weiblich und 430 (59%) der punktierten Patienten waren männlich (Abbildung 15).

4.1.2. Altersverteilung der Patienten

Das Durchschnittsalter der Patienten in der Gesamtgruppe (n=735) der punktierten Fälle lag bei 60 Jahren. Der jüngste punktierte Patient war 11 Jahre alt und der älteste Patient war 90 Jahre alt. Die graphische Darstellung der Altersverteilung ist in der Abbildung 16 dargestellt.

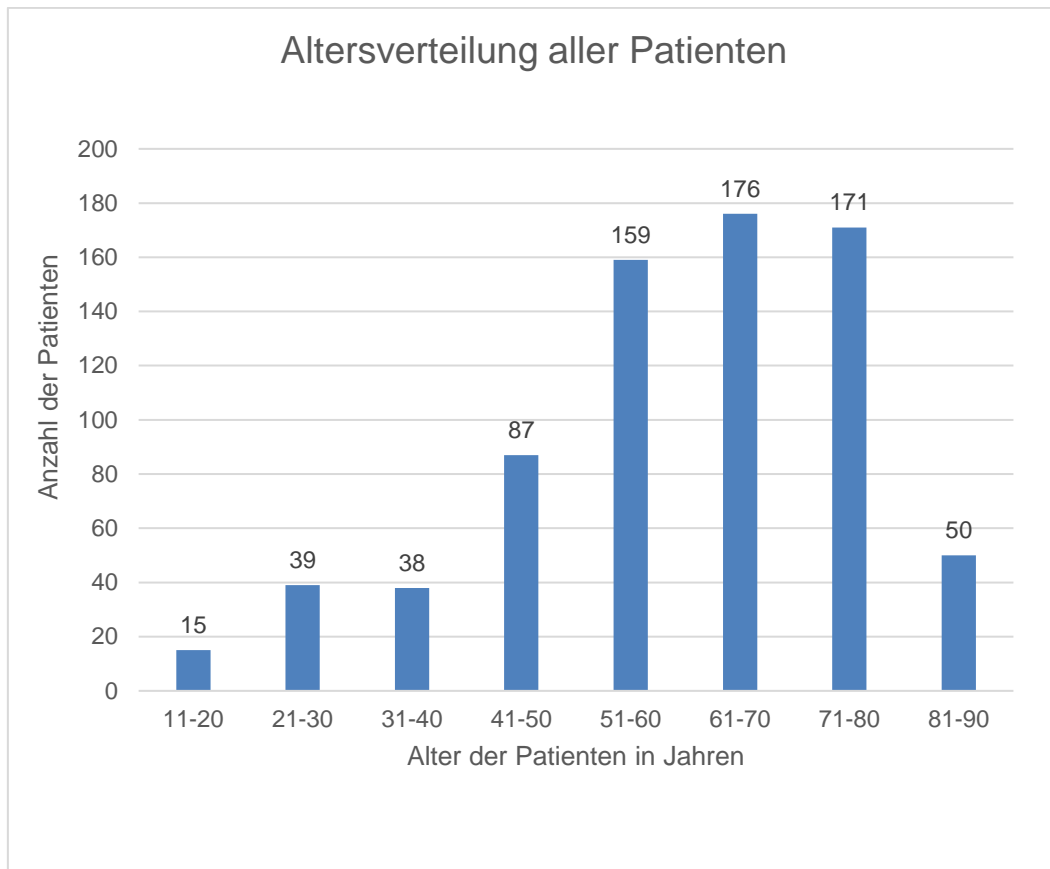


Abbildung 16: Altersverteilung aller n=735 Studienpatienten

In der folgenden Abbildung 17 ist das Alter der punktierten Patienten, jeweils dem Geschlecht nach getrennt, abgebildet.

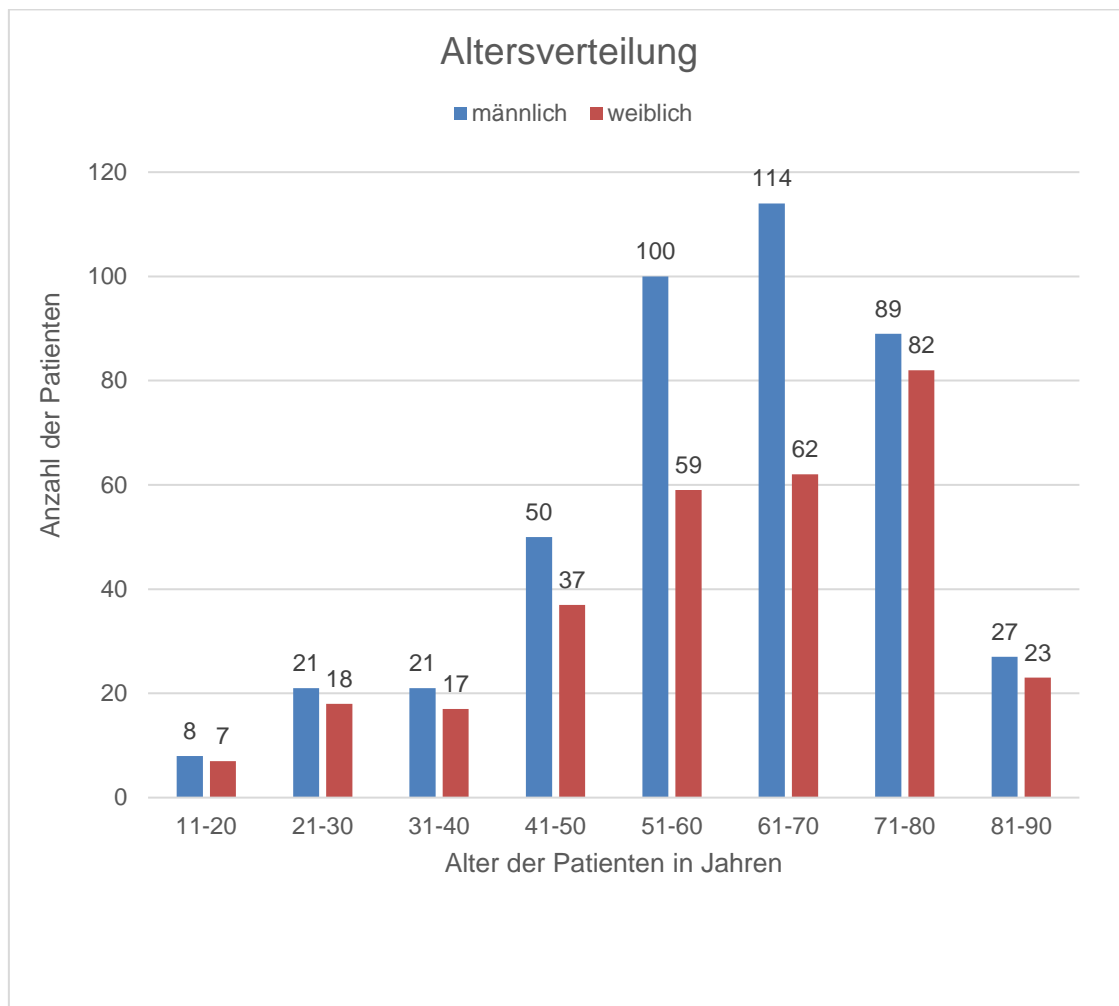


Abbildung 17: Altersverteilung mit Darstellung von weiblichen und männlichen Studienpatienten (n=735)

Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten betrug 60 Jahre, der jüngste Patient war 11 und der älteste 89 Jahre alt. Bei weiblichen Patienten lag das Durchschnittsalter bei 60 Jahren, die jüngste Patientin war 17 und die älteste Patientin 90 Jahre alt. Die nachfolgende Abbildung 18 stellt die kumulierte Altersverteilung der Patienten dar.

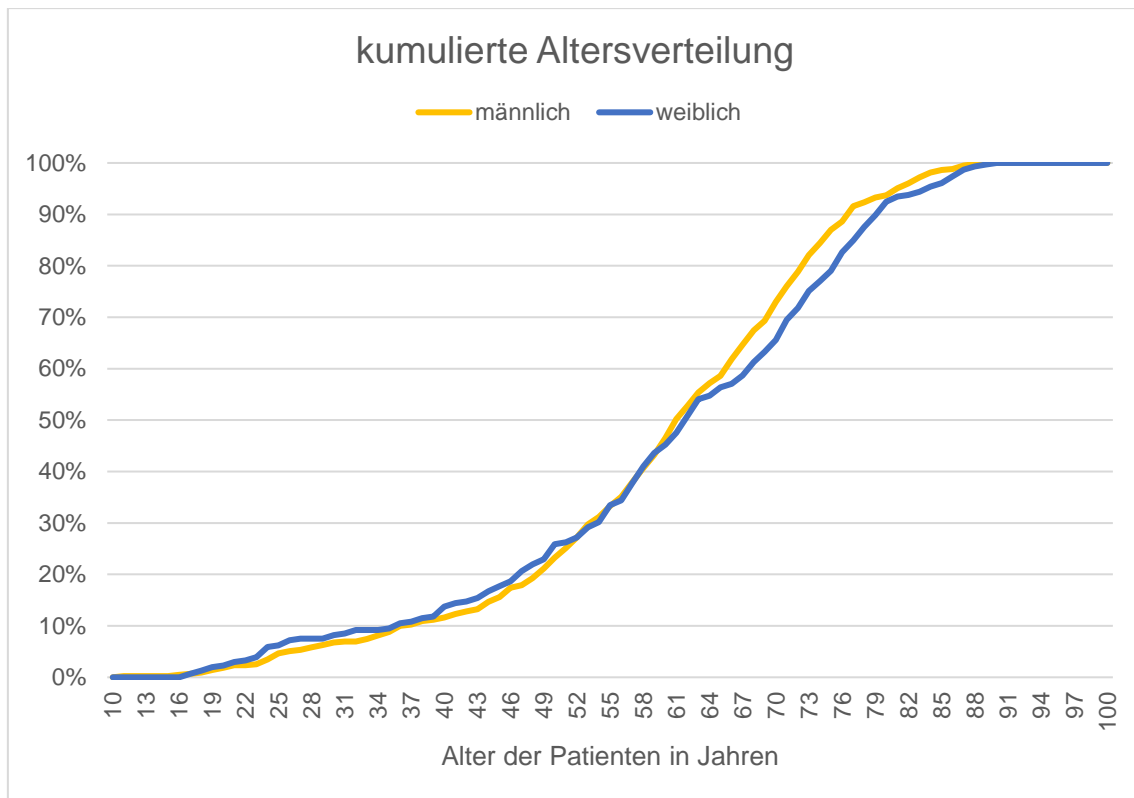


Abbildung 18: Kumulierte Altersverteilung der n=735 Studienpatienten

4.1.3. Indikationen für die Durchführung einer Biopsie

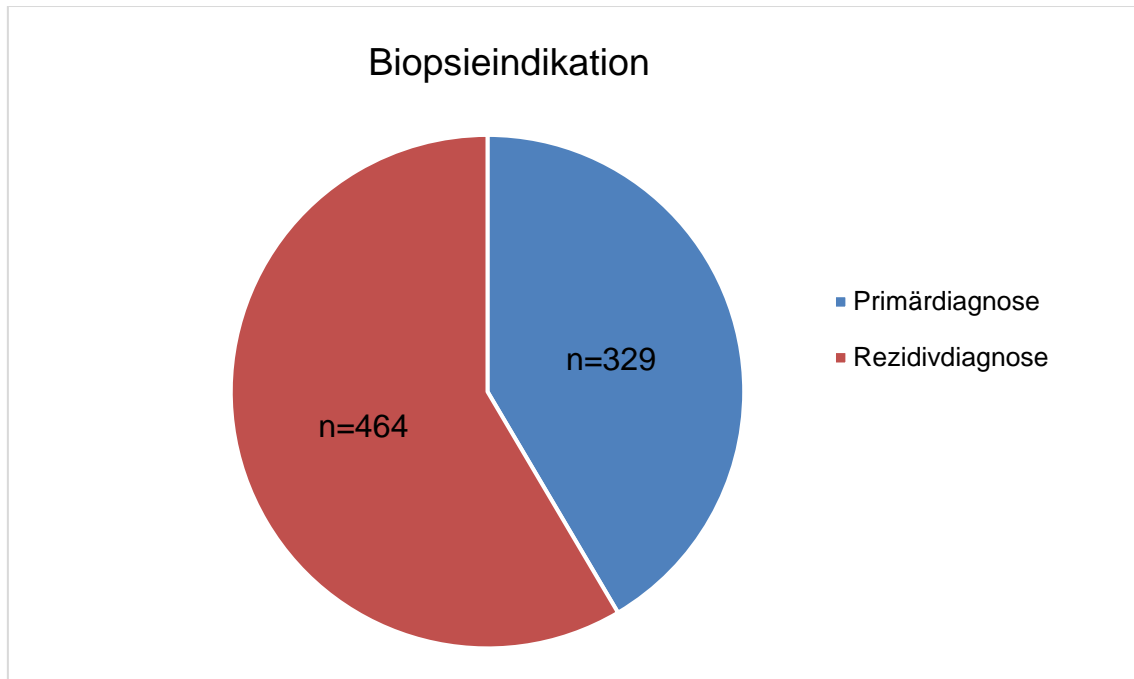


Abbildung 19: Gründe für die Durchführung einer Biopsie bei n=793 Patientenfällen

42% (n=329) der Punktionen wurden im Rahmen einer Primärdiagnose durchgeführt. Das heißt, dass bei diesen Patienten bis zu dem Zeitpunkt der Punktion keine maligne Erkrankung vorlag und bis zu dem Zeitpunkt der Punktion keine maligne Erkrankung diagnostiziert wurde. 58% (n=464) der Punktionen wurden bei Verdacht auf ein Rezidiv durchgeführt. In dieser Patientengruppe waren bereits maligne Erkrankungen vor der Punktion diagnostiziert worden oder eine maligne Erkrankung war bereits zum Zeitpunkt der Punktion bekannt (Abbildung 19).

4.2. Punktionsorte

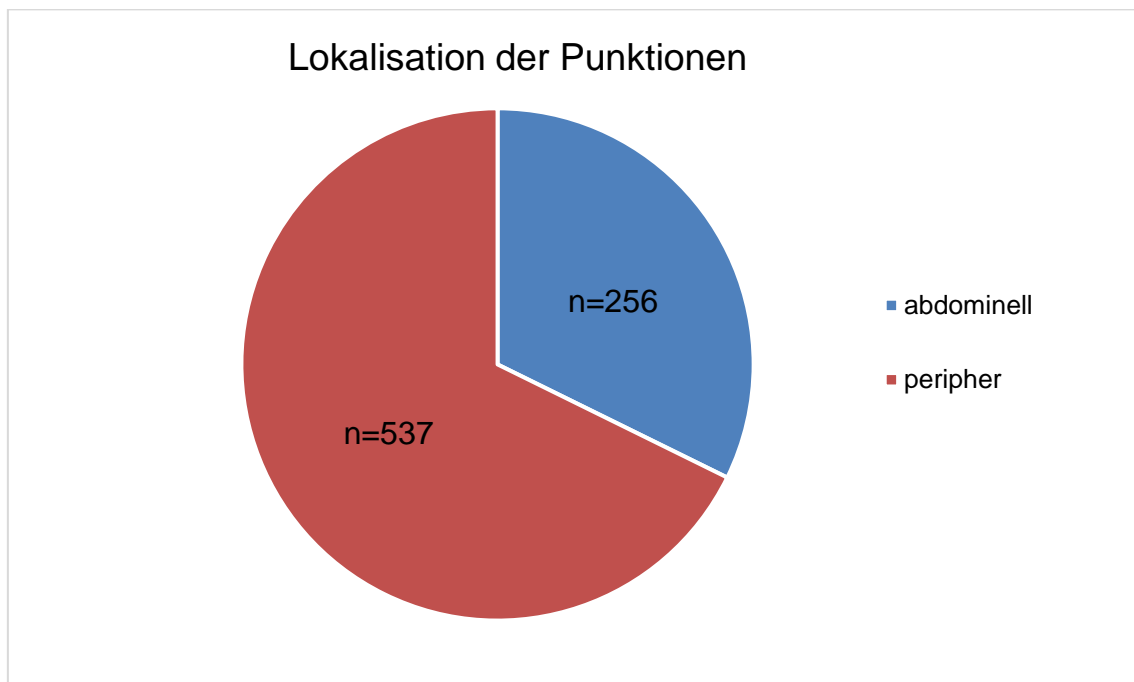


Abbildung 20: Lokalisation der Lymphknoten bei n=793 Punktionen

Es wurden insgesamt n=793 Punktionen durchgeführt. 68% (n=537) der Punktionen wurden in unterschiedlichen peripheren Bereichen durchgeführt, 32% der Punktionen (n=256) wurden im Bereich des Abdomens durchgeführt (Abbildung 20).

4.2.1. Lokalisationen in der Peripherie

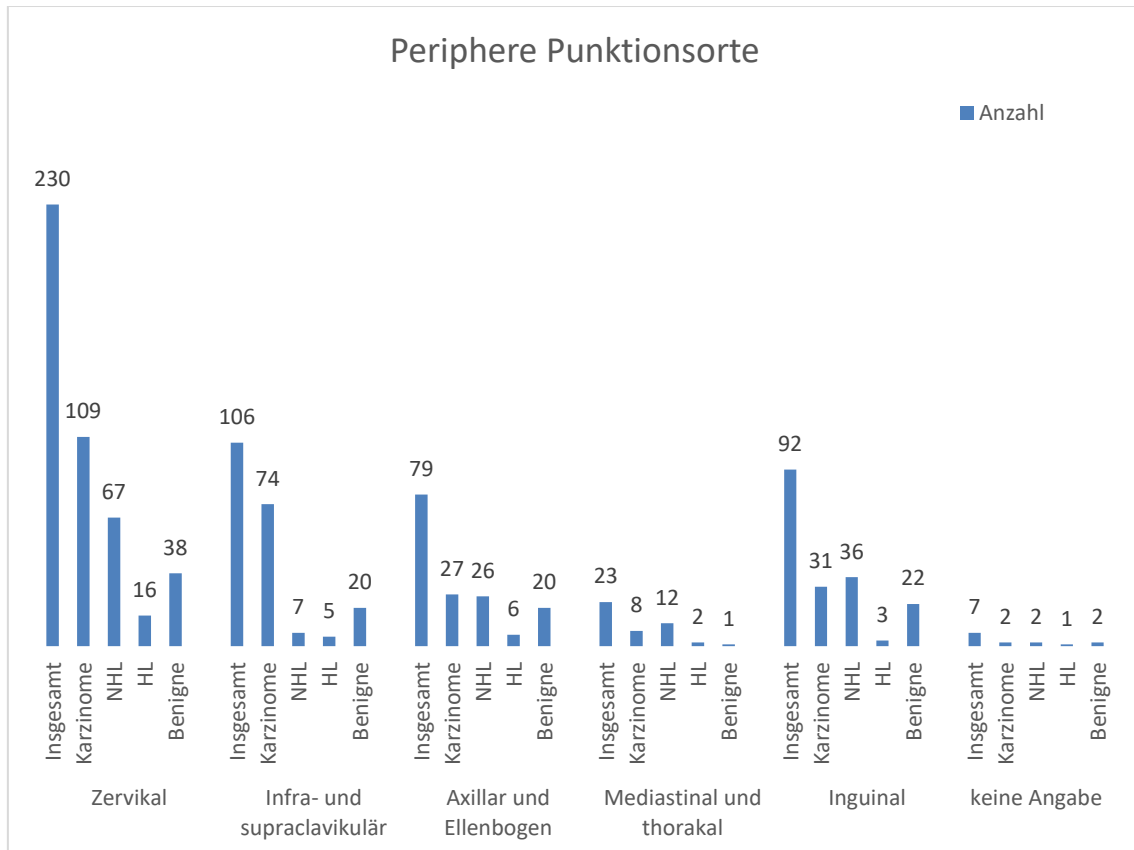


Abbildung 21: Periphere Punktionsorte bei n=537 Punktionen mit detaillierten Lokalisationen (NHL= Non-Hodgkin-Lymphom, HL= Hodgkin-Lymphom)

Der häufigste Punktionsort bei peripheren Punktionen war der zervikale/collare Bereich mit 43% (n=230), der zweithäufigste Punktionsort war mit 20% (n=106) der infra- und supraclavikuläre Bereich und mit 17% (n=92) war der inguinale Bereich der dritthäufigste Punktionsort (Abbildung 21).

In folgender Tabelle 3 sind periphere Punktionen mit Entitäten der endgültigen klinischen Diagnosen abgebildet, die detailliert im Kapitel 4.7 (Endgültige klinische Diagnosen) dargestellt sind.

Tabelle 3: Übersicht peripherer Punktionsorte n=537 mit jeweiligen Entitäten (HL= Hodgkin-Lymphom, NHL= Non-Hodgkin-Lymphom)

Lokalisation	Entität	Anzahl
Zervikal	Insgesamt	230
	Karzinome	109
	NHL	67
	HL	16
	Benigne	38
Infra- und supraclavikulär	Insgesamt	106
	Karzinome	74
	NHL	7
	HL	5
	Benigne	20
Axillar und Ellenbogen	Insgesamt	79
	Karzinome	27
	NHL	26
	HL	6
	Benigne	20
Mediastinal und thorakal	Insgesamt	23
	Karzinome	8
	NHL	12
	HL	2
	Benigne	1
Inguinal	Insgesamt	92
	Karzinome	31
	NHL	36
	HL	3
	Benigne	22
Keine Angabe	Insgesamt	7
	Karzinome	2
	NHL	2
	HL	1
	Benigne	2

4.2.2. Lokalisationen im abdominellen Bereich

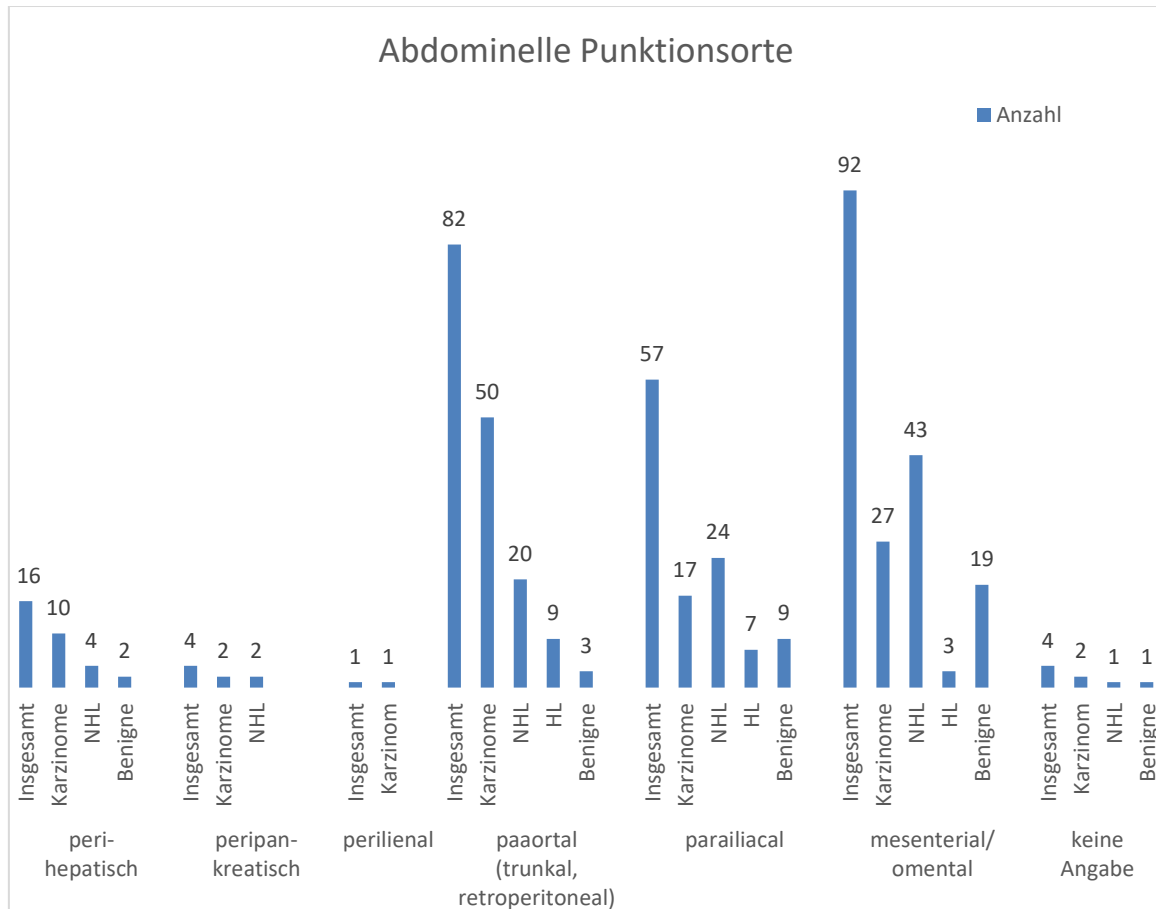


Abbildung 22: Abdominelle Punktionsorte bei n=256 Punktionen mit detaillierten Lokalisationen (HL= Hodgkin-Lymphom, NHL= Non-Hodgkin-Lymphom)

Der häufigste Punktionsort bei abdominellen Lymphadenopathien war mit 36% (n=92) der mesenteriale/omentale Bereich, mit 32% (n=82) der zweithäufigste Punktionsort der paraaortale Bereich und der dritthäufigste Punktionsort war mit 22% (n=57) der parailiakale Bereich (Abbildung 22).

In folgender Tabelle 4 sind Lokalisationen der Punktionen mit ihren jeweiligen Entitäten der endgültigen klinischen Diagnosen abgebildet. Die detaillierte Darstellung der endgültigen klinischen Diagnosen findet sich im Kapitel 4.7 (Endgültige klinische Diagnosen).

Tabelle 4: Übersicht abdomineller Punktionsorte n=256 mit jeweiligen Entitäten (HL=Hodgkin-Lymphom, NHL= Non-Hodgkin-Lymphom)

Lokalisation	Entität	Anzahl
Perihepatisch	Insgesamt	16
	Karzinome	10
	NHL	4
	Benigne	2
Peripankreatisch	Insgesamt	4
	Karzinome	2
	NHL	2
Perilienal	Insgesamt	1
	Karzinom	1
Paraaortal (trunkal,retroperitoneal)	Insgesamt	82
	Karzinome	50
	NHL	20
	HL	9
	Benigne	3
Parailiacal	Insgesamt	57
	Karzinome	17
	NHL	24
	HL	7
	Benigne	9
Mesenterial/omental	Insgesamt	92
	Karzinome	27
	NHL	43
	HL	3
	Benigne	19
Keine Angabe	Insgesamt	4
	Karzinom	2
	NHL	1
	Benigne	1

4.3. Lymphknotengröße

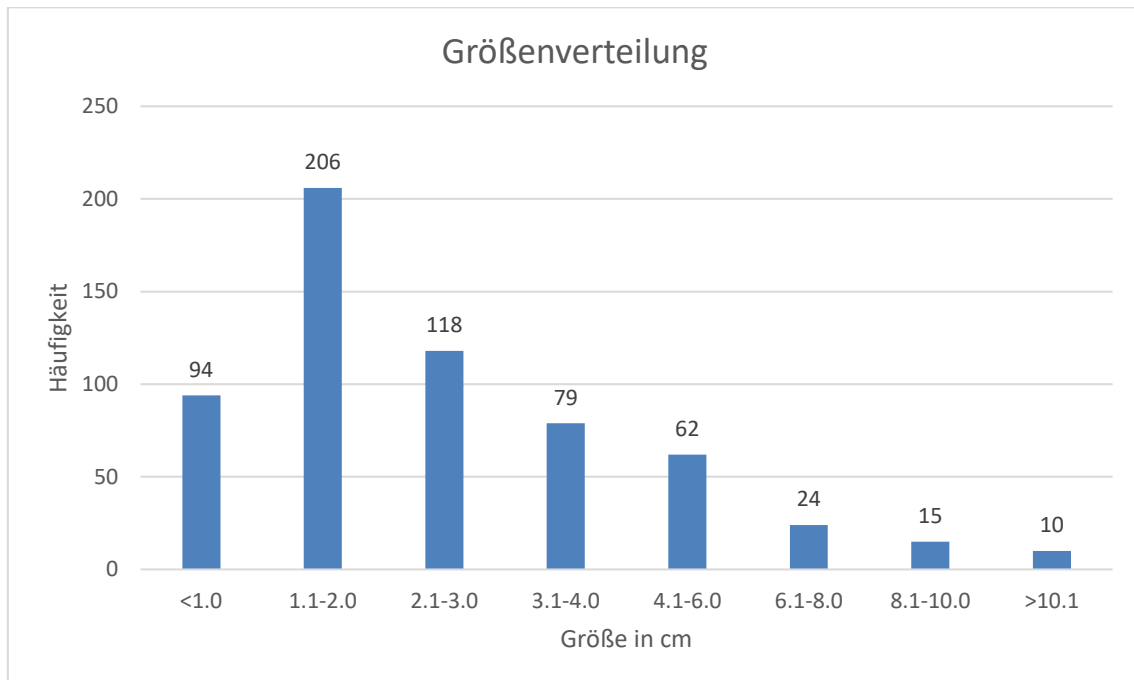


Abbildung 23: Größenverteilung bei n=608 punktierten Lymphknoten

Die sonographisch festgestellte Größe der punktierten Lymphknoten wurde bei n=608 (77%) punktierten Lymphknoten von n=793 Punktionen in der Befunddokumentation angegeben. Bei n=185 (23%) Punktionen wurde im Befund der sonographischen Untersuchung retrospektiv keine Lymphknotengröße dokumentiert. Am häufigsten n=206 (34%) wurden Lymphknoten im Größenbereich von 1,1 bis 2,0 cm punktiert. Am zweithäufigsten n=118 (19%) wurden Lymphknoten im Größenbereich von 2,1 bis 3,0 cm punktiert. Bei n=94 (15%) Punktionen war die Größe des punktierten Materials unter 1,0 cm (Abbildung 23). Der kleinste sonographische Durchmesser eines Lymphknotens betrug 0,3 cm und der größte sonographische Durchmesser betrug 20,0 cm.

4.4. Ergebnis der histologischen Untersuchung

Alle Gewebeproben, mit einer Ausnahme, wurden im Institut für Pathologie im Klinikum Marburg histologisch untersucht. Eine histologische Untersuchung erfolgte primär extern im Institut für Patho- und Zytologie, Gemeinschaftspraxis Marburg, Neue Kasseler Straße. Die histologische Untersuchung der eingeschickten Proben erfolgte mittels Färbemethoden wie Giemsa-, HE- und PAS-Färbung. Falls noch weitere Unterscheidung erfolgen musste oder Unsicherheit über die Histopathologie des eingeschickten Präparats herrschte, wurden in solchen Fällen auch immunhistochemische Verfahren eingesetzt.

4.5. Referenzbegutachtungen

Insgesamt erfolgte bei $n=239$ von $n=793$ Punktionen (30%) eine referenzpathologische Begutachtung durch andere pathologische Institute mit Spezialisierung für Lymphopathologie. Die referenzpathologische Begutachtung erfolgte bei unklaren histopathologischen Diagnosen, die eine Expertise durch einen erfahrenen Pathologen erforderte. Die Leitlinie der AWMF empfiehlt eine referenzpathologische Untersuchung, um eine Lymphomerkrankung durch Spezialisten zu verifizieren um eine eventuelle unnötige, aggressive Therapie vorzubeugen (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) 2018, 2019)(Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) 2019). Es gab in $n=26$ von $n=239$ Fällen (11 %) eine Änderung der ursprünglichen pathologischen Diagnose in Marburg. Von den $n=26$ geänderten pathologischen Diagnosen waren $n=22$ (85%) Lymphome. Eine detaillierte Darstellung ist in der folgenden Tabelle 5 aufgelistet. Eine Biopsieprobe $n=1$ erbrachte weder in Marburg noch beim Referenzbegutachter ein eindeutiges Ergebnis, sodass der Lymphknoten exzidiert werden musste. Das histologische Ergebnis der Exzision erbrachte letztendlich eine reaktive Veränderung des Lymphknotens. Eine weitere Probe $n=1$ wurde durch die Referenzpathologie als reaktiv diagnostiziert, obwohl in der Pathologie in Marburg die Diagnose mit Verdacht

auf ein niedrig malignes Lymphom bestand. In diesem Fall erbrachte erst eine zweite Exzision die Diagnose eines hoch malignen B-NHL.

Bei n=123 (52%) Referenzbegutachtungen wurden die pathologischen Diagnosen aus Marburg nicht verändert. Bei n=88 (37%) Proben wurden die histopathologischen Diagnosen aus Marburg spezifiziert, davon waren 90% (n=79) von den spezifizierten Diagnosen Lymphome.

Tabelle 5: Vergleich von histopathologischen Diagnosen in Marburg mit histopathologischen Diagnosen von den Referenzpathologien (n=26) (EBV= Epstein-Barr-Virus)

Diagnosen Pathologie Marburg	Diagnosen Referenzpathologien	Referenzort
Unspezifische Lymphadenitis	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	Kiel (Prof.Klapper)
Keine eindeutige Diagnose	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	Gießen (Prof. Gattenlöhner)
Hyperplastisches Lymphknotengewebe	B-Chronische lymphatische Leukämie	Würzburg (Prof. Müller-Hermelink/ Prof. Rosenwald)
Kleine Partikel vom lymphatischen Gewebe	B-Chronische lymphatische Leukämie	Gießen (Prof. Gattenlöhner)
Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) G1	Chronische Lymphadenitis	Kiel (Prof.Klapper)
V.a. T-Non-Hodgkin-Lymphom	Diffuses T-Zell Infiltrat	Kiel (Prof.Klapper)
Reaktiver Lymphknoten bei HIV	EBV-assoziiertes klassisches Hodgkin Lymphom	Gießen (Prof. Gattenlöhner)
Reaktiver Lymphknoten	EBV-Lymphadenitis	Gießen (Prof. Gattenlöhner)
T-Zell reiches B-Non-Hodgkin-Lymphom	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom	Kiel (Prof.Klapper)
Hyperplastisches Lymphknotengewebe	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom	Kiel (Prof.Klapper)
Kein eindeutiger Lymphom Nachweis	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom	Berlin (Prof.Stein)
Mantelzell-Lymphom	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom Grading 1 (G1)	Kiel (Prof.Klapper)
V.a. malignes Non-Hodgkin-Lymphom	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1	Kiel (Prof.Klapper)

Diffus großzelliges B-Non-Hodgkin-Lymphom	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1/G2	Kiel (Prof.Klapper)
Tumornekrose	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G2	Kiel (Prof.Klapper)
Reaktiver Lymphknoten	Hinweise auf neoplastische B-Zell Infiltrate	Berlin (Prof.Stein)
Reaktive teils epitheloid-zellige Lymphadenitis	Klassisches Hodgkin-Lymphom	Kiel (Prof.Klapper)
Lymphominfiltration eines Angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphoms	Klassisches Hodgkin-Lymphom	Kiel (Prof.Klapper)
Epitheloidzellige granulomatöse Lymphadenitis	Klassisches Hodgkin-Lymphom mit Epitheloidzellreaktion	Kiel (Prof.Klapper)
Keine eindeutige Diagnose	Lymphknoten-hyperplasie mit Epstein-Barr-Virus (EBV)	Kiel (Prof.Klapper)
Reaktiv veränderter Lymphknoten	Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom	Kiel (Prof.Klapper)
Diffus großzellige B-Non-Hodgkin-Lymphom	Mantelzelllymphom, pleomorph und klassisch	Kiel (Prof.Klapper)
Diffus großzellige B-Non-Hodgkin-Lymphom	Marginalzonen-B-Zell-Lymphom	Gießen (Prof. Gattenlöhner)
Kein Anhalt für Lymphom	Marginalzonen-B-Zell-Lymphom, nodal	Gießen (Prof. Gattenlöhner)
Hodgkin-Lymphom EBV assoziiert	Posttransplantationslymphom mit Phänotyp eines Hodgkin-Lymphoms	Kiel (Prof.Klapper)
Epitheloidzellreaktion, kein sicherer Hinweis eines Lymphoms	V.a. Hodgkin-Lymphom	Kiel (Prof.Klapper)

4.6. Weiterführende Materialgewinnung

Es wurden insgesamt n=793 Punktionen an n=735 Patienten durchgeführt. In n=782 (98,6%) Fällen wurde eine adäquate Biopsieprobe entnommen, die zu einer endgültigen Diagnose führte. Somit konnte in n=11 (1,4%) Fällen mittels Initialbiopsie keine adäquate Gewebsprobe gewonnen werden. Von den n=11 Fällen konnte in n=5 Fällen kein lymphatisches Gewebe gewonnen werden. In n=3 Fällen wurde nur nekrotisches Material gewonnen und in n=2 Fällen wurde kein vitales Gewebe gewonnen. In einem Fall konnte keine eindeutige Diagnose mittels Stanzbiopsie gestellt werden. Die Fälle sind in folgender Tabelle 6 detailliert dargestellt.

Tabelle 6: Übersicht von diagnostischen Ergebnissen bei n=11 inadäquaten Initialbiopsien

Histologie Initialbiopsie	Histologie Rebiopsie	Histologie Exstirpation	Endgültige Diagnose
Keine eindeutige Diagnose	-	Reaktiver Lymphknoten	Reaktiver Lymphknoten
Gewebsnekrose	Gewebsnekrose	Gewebsnekrose mit chronisch granulie-render Entzündung	Abdominelle Raumforderung unklarer Dignität
Chronisch granulie-rende Entzündung, lymphatisches Gewebe nicht erfasst	-	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1
Muzinöses Material ohne vitale Zellen	-	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom
Kleine Anteile des bekapselten Lymphknotens	-	Adenokarzinom der Lunge	Adenokarzinom der Lunge
Zu wenig vitales Material	Seminom	-	Seminom
Nekrotisches Material	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom	-	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom
Kein Lymphknotengewebe	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom	-	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom
Nekrotisches Gewebe	-	-	Akute myeloische Leukämie
Diagnostisch verwertbares Lymphknotengewebe nicht erfassbar	-	-	Lymphadenitis
Lymphknotengewebe nicht erfasst	-	-	Adeno CA des gastroösophagealen Überganges

Zum Teil erfolgten aufgrund des inadäquaten Materials weiterführende diagnostische Maßnahmen wie eine erneute Rebiopsie des Lymphknotens oder eine chirurgische Lymphknotenexstirpation. Unterstützend wurde die endgültige Diagnose auch durch andere klinische Untersuchungen wie laborchemische Untersuchungen, endoskopische Untersuchungen, bildgebende Untersuchungen und Knochenmarkspunktion gestellt.

4.6.1. Rebiopsie

In n=17 (2,1%) Fällen wurde eine erneute Biopsie durchgeführt. Aus diagnostischen Gründen wurden n=13 Lymphknoten erneut punktiert und n=4 Lymphknoten wurden aufgrund von inadäquatem Material bei der Initialbiopsie (Nr. 7,8,9,10) erneut punktiert.

In n=6 Fällen (6/13) wurden laut Initialbiopsie benigne Erkrankungen bzw. Erkrankungen ohne Anhalt für Malignität erneut punktiert (Nr.1-6). Hier ergab sich in n=4 Fällen (Nr.2,3,4,5) (4/13) eine Änderung der histologischen Diagnose und in n=2 Fällen (Nr.1 und 5) (2/13) wurde eine benigne Entität des Lymphknotens bestätigt. In weiteren n=6 Fällen (Nr.11-16) (6/13) wurde laut Initialbiopsie eine maligne Erkrankung zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose erneut punktiert. In einem Fall (Nr.10) zeigte sich in der Initialbiopsie sowie in den weiterführenden Untersuchungen keine wegweisenden Befunde, diese wurde aus dem Grund als korrekte Diagnose deklariert. Aufgrund einer Präparatverwechslung (Nr.17) (1/13) wurde ein Fall erneut punktiert. In folgender Tabelle 7 sind die Ergebnisse der Initialbiopsie, der Rebiopsie und der endgültigen Diagnose dargestellt.

In n=9 (9/17) (Nr.1,5,10-16) Fällen konnte die histopathologische Diagnose der initialen Stanzbiopsie im Vergleich mit der endgültigen Diagnose im Arztbrief bestätigt werden. Wenn die Histologie der Rebiopsie mit der endgültigen Diagnose verglichen wird, dann stimmt diese in n=15 (15/17) Fällen (Nr.1-3,4-14 und 16-17) überein.

Tabelle 7: Übersicht von diagnostischen Ergebnissen bei erneuten Biopsien (n=17)

Nr.	Histologie Initialbiopsie	Histologie Rebiopsie	Endgültige Diagnose
1	Chronisch-fibrosierende und xanthomatöse Entzündung	Chronisch-fibrosierende und xanthomatöse Entzündung	Chronisch-fibrosierende und xanthomatöse Entzündung
2	Reaktive Hyperplasie	Hodgkin Lymphom, nodulär sklerosierend	Hodgkin-Lymphom, nodulär sklerosierend
3	Fibrose und chronische Entzündung des Lymphknotens	Adenokarzinom	Magenkarzinom
4	Chronische atrophische Pankreatitis	Chronische atrophische Pankreatitis	Adenokarzinom des Pankreas
5	Granulomatöse Lymphadenitis mit Riesenzellen von Langhans-Typ	Granulomatöse Lymphadenitis mit Riesenzellen von Langhans-Typ	Mesenteriale Lymphknotentuberkulose
6	Kein Anhalt für Malignität	Spindelzelliger gastrointestinales Stromatumor	Spindelzelliges gastrointestinales Stromatumor
7	Zu wenig vitales Material	Seminom	Seminom
8	Nekrotisches Material	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom
9	Kein Lymphknotengewebe	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom
10	Gewebsnekrose	Gewebsnekrose	Abdominelle Raumforderung unklarer Dignität
11	Nekrotische Tumorf infiltrate	Malignes Melanom	Malignes Melanom
12	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1
13	V.a. malignes Seminom	Seminom	Seminom
14	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G2	V.a. Lymphom	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G2
15	Duktales Adenokarzinom	Tumorfrees Lymphknotengewebe	Cholangiozelluläreskarzinom
16	V.a. Hodgkin-Lymphom	Klassisches Hodgkin-Lymphom	Klassisches Hodgkin-Lymphom, nodulär-sklerosierend
17	Präparatverwechslung - Plattenepithelkarzinom	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1

4.6.2. Chirurgische Lymphknotenexstirpation

In n=85 (10,7%) Fällen wurde neben der Vollschnitt-Stanzbiopsie eine zusätzliche Lymphknotenexstirpation des gleichen Lymphknotens durchgeführt.

Es erfolgte in n=57 (57/85) Fällen eine diagnostische Exstirpation des bereits punktierten Lymphknotens, davon wurden n=6 (6/85) Lymphknotenexstirpationen aufgrund von einer zu geringen Materialprobe bei der Stanzbiopsie zur diagnostischen Bestätigung durchgeführt. In n=17 (17/85) Fällen wurde eine therapeutische Exstirpation und in n=5 Fällen (5/85) wurde der Lymphknoten aufgrund von inadäquater Materialgewinnung in der initialen Stanzbiopsie entnommen.

Unter den n=85 Fällen, die eine zusätzliche Lymphknotenexstirpation bekamen, wurden insgesamt n=25 (25/85) benigne Erkrankungen diagnostiziert. In n=22 (22/85) Fällen wurde eine Erkrankung des lymphatischen Systems diagnostiziert und in n=38 (38/85) Fällen wurden Metastasen solider Tumorerkrankungen diagnostiziert.

Benigne Erkrankungen wurden in n=21 (21/25) Fällen mittels Stanzbiopsie richtig diagnostiziert. In n=4 (4/25) Fällen stimmte die Diagnose des exstirpierten Lymphknotens nicht mit der histopathologischen Diagnose der Biopsie überein.

Unter den n=38 (38/85) diagnostizierten Fällen mit Erkrankungen eines metastatischen Ursprungs wurden die Diagnosen mittels Stanzbiopsie in n=33 (33/38) Fällen richtiggestellt und sie stimmten mit den histopathologischen Ergebnissen der chirurgischen Lymphknotenentnahme überein. Nur in n=5 (5/39) Fällen kam es zu Abweichungen der histopathologischen Diagnosen zwischen der Stanzbiopsie und der Lymphknotenexstirpation.

In n=22 Fällen mit diagnostizierten Erkrankungen des lymphatischen Systems, bei denen zusätzlich eine chirurgische Lymphknotenentnahme durchgeführt wurde, wurde von den n=15 Fällen der Non-Hodgkin-Lymphome (15/22) in n=8 Fällen die Diagnosen mittels Biopsie richtig diagnostiziert und bestätigt. In den anderen n=7 Fällen stimmten die Diagnosen der Exstirpation nicht mit der Diagnose der Biopsie überein.

In anderen n=7 (7/22) Fällen, bei denen zusätzlich durch die Exstirpation die Diagnosen Hodgkin-Lymphom gestellt wurde, wurde in n=4 Fällen die Diagnose mittels Biopsie richtiggestellt und in n=3 Fällen wurde die Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms erst aufgrund der chirurgischen Lymphknotenexstirpation gestellt.

Somit konnte durch die ultraschallgestützte Stanzbiopsie in n=66 (77,6%) Fällen, die letztendlich durch eine chirurgische Exstirpation des Lymphknotens bestätigt werden konnte, eine richtige histopathologische Diagnose gestellt werden.

Die folgende Tabelle 8 zeigt detailliert die n=85 (11,0%) Fälle mit einer zusätzlichen Lymphknotenexstirpation. Es sind die histopathologische Ergebnisse der jeweiligen Prozeduren mit endgültiger Diagnose im Arztbrief und die Gründe für eine Exstirpation (EX) des Lymphknotens aufgeführt.

Tabelle 8: Übersicht beider Prozeduren mit Exstirpationsgründen bei n=85 Studienfällen (AILT= Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom, ass.= assoziiert, B-NHL= B-Non-Hodgkin-Lymphom, CA= Karzinom, EBV= Epstein-Barr-Virus, EX= Exstirpation, GIST= gastrointestinaler Stromatumor, HL= Hodgkin-Lymphom, NSCLC= Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, SCLC= Kleinzelliges Lungenkarzinom, T-HNL= T-Non-Hodgkin-Lymphom, unkl.= unklar)

Fall Nr.	Histopathologie Biopsie	Histopathologie Exstirpation	Endgültige Diagnose	Gründe
1	Kleine Anteile des bekapselten Lymphknotens	Adenokarzinom der Lunge	Adenokarzinom der Lunge	diagnostische EX
2	Marginalzonen-Lymphom, splenisch	Diffus grosszelliges B-Non-Hodgkin-Lymphom	Diffus grosszelliges B-Non-Hodgkin-Lymphom	diagnostische EX
3	Chronisch granulierende und sklerosierende, fokal epithelloidzellige und nekrotisierende Entzündung	Echinokokkose multilocularis	Alveoläre Echinokokkose	diagnostische EX
4	Chronisch granulierende Entzündung, lymphatisches Gewebe nicht erfasst	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1	diagnostische EX
5	Reaktiver Lymphknoten	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1/G2	Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom G1/G2	diagnostische EX
6	Lymphadenitis	Klassisches HL, Mischtyp	Klassisches HL, nodulär sklerosierend	diagnostische EX

7	Sklerosierter Lymphknoten	Klassisches HL, nodulär sklerosierend	Klassisches HL, nodulär sklerosierend	diagnostische EX
8	Lymphadenitis	Kikuchi-Lymphadenitis	Lymphknoten-tuberkulose	diagnostische EX
9	Reaktiver Lymphnoten	Lymphoid epitheliales Karzinom	Lymphoid-epitheliales Karzinom	diagnostische EX
10	Fibrinoide Nekrose und Vernarbung der Muskulatur	Malignes spindel-zelliges Sarkom	Malignes spindel-zelliges Sarkom	diagnostische EX
11	Primär mediastinales grosszelliges B-NHL	Nekrotisches Gewebe	Primär mediastinales grosszelliges B-NHL	diagnostische EX
12	Reaktiver LK	Plattenepithel CA	Plattenepithel CA	diagnostische EX
13	Muzinöses Material ohne vitale Zellen	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom	diagnostische EX
14	Keine eindeutige Diagnose	Reaktiver LK	Reaktiver LK	diagnostische EX
15	Epitheloidzellige nekrotisierende Lymphadenitis	Peripheres T-Zell-Lymphom, ohne Spezifizierung (PTCL-NOS)	T-Zellreiches B-Zell-Lymphom	diagnostische EX
16	V.a. niedrig-malignes Lymphom	Hochmalignes B-NHL	Hochmalignes B-NHL	diagnostische EX
17	Vernarbter Lymphknoten	Regressiv veränderter Lymphknoten	Regressiv veränderter Lymphknoten	diagnostische EX
18	Adeno CA der Lunge	Adeno CA der Lunge	NSCLC	diagnostische EX
19	Adeno CA des Kolons	Adeno CA des Kolons	Adeno CA des Kolons	diagnostische EX
20	Adeno CA	Adeno CA des Kolons	Adeno CA des Kolons	diagnostische EX
21	Adeno CA	Sinushistiozytose	Adeno CA des Kolons	diagnostische EX
22	Adeno CA des Kolons	Adeno CA des Kolons	Adeno CA des Kolons	diagnostische EX
23	Adeno CA	Adeno CA des Kolons	Adeno CA des Kolons	diagnostische EX
24	Unspezifische Lymphadenitis	V.a. malignes Lymphom	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AILT)	diagnostische EX
25	B-Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)	B-CLL	B-CLL	diagnostische EX
26	Reaktiver Lymphknoten	Chronische Lymphadenitis	Chronische unspezifische Lymphadenitis	diagnostische EX

27	Aktivierter Lymphknoten mit follikulärer Hyperplasie	Chronische Lymphadenitis	Hyperplastische Adenitis	diagnostische EX
28	Unspezifische Lymphadenitis	Chronische unspezifische Lymphadenitis	Chronische unspezifische Lymphadenitis	diagnostische EX
29	Follikuläres B-NHL G1	Chronische Lymphadenitis	Chronische Lymphadenitis	diagnostische EX
30	Chronisch-fibro-sierende und xanthomatöse Entzündung	Chronisch-fibro-sierende und xanthomatöse Entzündung	Chronisch-fibro-sierende und xanthomatöse Entzündung	diagnostische EX
31	Diffus grosszelliges B-NHL	Diffus grosszelliges B-NHL	Diffus grosszelliges B-NHL	diagnostische EX
32	Reaktiver Lymphknoten	Follikuläre Hyperplasie	Follikuläre Hyperplasie	diagnostische EX
33	Spindelzelliges mesenchymales Stromatumor, GIST	Gastrointestinaler Stromatumor	Gastrointestinaler Stromatumor	diagnostische EX
34	Grosszelliges peripheres T-Zell-Lymphom	Grosszelliges peripheres T-Zell-Lymphom	Grosszelliges peripheres T-Zell-Lymphom	diagnostische EX
35	Histiozytom	Histiozytom	Histiozytom	diagnostische EX
36	Reaktiver Lymphknoten	Kikuchi-Lymphadenitis	Kikuchi-Lymphadenitis	diagnostische EX
37	Hodgkin Lymphom, nodulär-sklerosierend	Klassisches Hodgkin-Lymphom	Klassisches Hodgkin-Lymphom	diagnostische EX
38	Klassisches Hodgkin Lymphom (HL)	Klassisches Hodgkin Lymphom	Klassisches Hodgkin Lymphom	diagnostische EX
39	Klassisches Hodgkin Lymphom	Klassisches HL, Mischtyp	Klassisches HL, Mischtyp	diagnostische EX
40	Klein-lymphozystisches Lymphom/ B-CLL	Klein-lymphozystisches Lymphom/ B-CLL	Klein-lymphozystisches Lymphom/ B-CLL	diagnostische EX
41	Lymphadenitis	Lymphadenitis	Lymphadenitis	diagnostische EX
42	Keine eindeutige Diagnose	Lymphknotenhyperplasie mit EBV	Lymphknotenhyperplasie mit EBV	diagnostische EX
43	Hyperplastisches Lymphknotengewebe	M.Castleman	M.Castleman	diagnostische EX
44	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Melanom Melanom	diagnostische EX
45	Kein Anhalt für Lymphom	Marginalzonen-Lymphom,nodal	Marginalzonen-Lymphom,nodal	diagnostische EX
46	Merkelzell CA der Haut	Merkelzell CA	Merkelzell CA der Haut	diagnostische EX

47	Neuroendokriner Tumor (NET) der Lunge	NET der Lunge	NET der Lunge	diagnostische EX
48	Papilläres Schilddrüsen CA	Papilläres Schilddrüsen CA	Papilläres Schilddrüsen CA	diagnostische EX
49	Papilläres Schilddrüsen CA	Papilläres Schilddrüsen CA	Papilläres Schilddrüsen CA	diagnostische EX
50	Adeno CA	Adeno CA	Papillen CA	diagnostische EX
51	Metastase NET	Plattenepithel CA	Plattenepithel CA	diagnostische EX
52	Plattenepithel CA	Plattenepithel CA	Plattenepithel CA	diagnostische EX
53	Leichte chronische Pannikulitis	Reaktiver LK	Reaktiver LK	diagnostische EX
54	Unspezifische granulierende Entzündungsreaktion	Regressiv veränderter LK	Unspezifische granulierende Entzündungsreaktion	diagnostische EX
55	Adenokarzinom	Gering differenziertes CA	Rektum CA	diagnostische EX
56	Leichte Sinushistiozytose	Unauffällig	Lupus erythematodes	diagnostische EX
57	Serös-papilläres Peritoneal CA	Serös-papilläres Peritoneal CA	Serös-papilläres Peritoneal CA	diagnostische EX
58	Spindelzelliges Sarkom	Spindelzelliges Sarkom	Spindelzelliges Sarkom	diagnostische EX
59	Reaktiver Lymphknoten	Reaktiver Lymphknoten	Reaktiver Lymphknoten	diagnostische EX
60	Gewebsnekrose	Gewebsnekrose mit chronisch granulie-render Entzündung	Abdominelle Raumforderung unkl. Dignität	diagnostische EX
61	Reaktiver LK	Unspezifische Lymphadenopathie	Unspezifische Lymphadenopathie	diagnostische EX
62	Plattenepithel CA der Vulva	Plattenepithel CA der Vulva	Vulva CA	diagnostische EX
63	B- und T-Zell Infiltrat	HL, Mischtyp	HL, Mischtyp, EVB positiv	geringe Materialgewinnung
64	Leiomyomatöse Neoplasie	Bizarres Leiomyom	Bizarres Leiomyom	geringe Materialgewinnung
65	V.a. HL	EBV-ass. HL, nodulär-sklerosierend	EBV-ass. HL, nodulär-sklerosierend	geringe Materialgewinnung
66	V.a. T-NHL	Lymphadenitis mit aktivierten T-Zell-Arealen	Lymphadenitis mit aktivierten T-Zell-Arealen	geringe Materialgewinnung
67	T-Zell reiches B-NHL	Marginalzonen Lymphom	Marginalzonen Lymphom	geringe Materialgewinnung
68	Reaktiver LK	Reaktive Lymphknotenhyperplasie	Reaktive Lymphknotenhyperplasie	geringe Materialgewinnung
69	V.a. niedrig malignes NHL	B-CLL	B-CLL	therapeutische EX

70	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
71	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
72	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
73	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
74	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
75	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
76	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
77	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
78	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
79	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
80	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
81	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
82	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
83	Malignes Melanom	Malignes Melanom	Malignes Melanom	therapeutische EX
84	Thymom Typ A	Thymom Typ A	Thymom Typ A	therapeutische EX
85	Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)	SCLC	SCLC	therapeutische EX

In der folgenden Tabelle 9 sind die Diagnosen der Stanzbiopsie und die endgültigen Diagnosen der nach einer Lymphknotenexstirpation mit detaillierten Diagnoseänderungen dargestellt.

Tabelle 9: Übersicht der Diagnosen bei der Stanzbiopsie und bei der Lymphknotenexstirpation bei n=85 Fällen mit beiden Prozeduren

Diagnose der Stanzbiopsie	Diagnose der Lymphknotenexstirpation
Adenokarzinom (n=11)	Adenokarzinom des Kolons (n=5) Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) (n=1) Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC) (n=1) Papillenkarzinom (n=1) Rektumkarzinom (n=1) Papilläres Schilddrüsenkarzinom (n=2)
Serös-papilläres Peritonealkarzinom (n=1)	Serös-papilläres Peritonealkarzinom (n=1)
Merkelzellkarzinom (n=1)	Merkelzellkarzinom (n=1)
Malignes Melanom (n=15)	Malignes Melanom (n=15)
Neuroendokriner Tumor (n=2)	Plattenepithelkarzinom (n=1) Neuroendokriner Tumor der Lunge (n=1)
Plattenepithelkarzinom (n=2)	Plattenepithelkarzinom (n=2)
Spindelzelliger Tumor (n=2)	Gastrointestinaler Tumor (n=1) Spindelzelliges Sarkom (n=1)
Non-Hodgkin-Lymphom (n=12)	Non-Hodgkin-Lymphom (n=10) Chronische Lymphadenitis (n=1) Nekrotisches Gewebe (n=1)
Hodgkin-Lymphom (n=4)	Hodgkin-Lymphom (n=4)
Histiozytom (n=1)	Histiozytom (n=1)
Thymom (n=1)	Thymom (n=1)
Reaktive Lymphadenopathie (n=22)	Reaktive Lymphadenopathie (n=15) M.Castleman (n=1) Non-Hodgkin-Lymphom (n=1) Hodgkin-Lymphom (n=2) Lymphknotentuberkulose (n=1) Lymphoidepithelialeskarzinom (n=1) Plattenepithelkarzinom (n=1)
Granulomatöse Entzündung (n=2)	Echinokokkose multilocularis (n=1) Non-Hodgkin-Lymphom (n=1)
Fibrosierende Entzündung (n=1)	Fibrosierende Entzündung (n=1)
Fibrine Nekrose (n=1)	Sarkom (n=1)
Leiomyomatöse Neoplasie (n=1)	Bizarres Leiomyom (n=1)
Sklerosiertes Lymphknotengewebe (n=2)	Hodgkin-Lymphom (n=1) Sklerosiertes Lymphknotengewebe (n=1)
Inadäquates Material (n=4)	Non-Hodgkin-Lymphom (n=2) Reaktive Lymphadenopathie (n=1) Adenokarzinom (n=1)
Gewebsnekrose (n=1)	Gewebsnekrose mit granulierender Entzündung (n=1)

In der folgenden Tabelle 10 findet sich eine detaillierte Übersicht der n=18 (18/85) Fälle unterschiedlicher histopathologischen Befunde der Stanzbiopsie und der Lymphknotenexstirpation mit Angabe der Gründe für eine chirurgische Lymphknotenentnahme.

Tabelle 10: Übersicht beider Prozeduren mit unterschiedlichen histopathologischen Ergebnissen bei n=18 Studienfällen (B-NHL= B-Non-Hodgkin-Lymphom, CA= Karzinom, EBV= Epstein-Barr-Virus, HL= Hodgkin-Lymphom, LK= Lymphknoten, PTCL-NOS= Peripheres T-Zell-Lymphom, ohne Spezifizierung, T-HNL= T-Non-Hodgkin-Lymphom)

Fall Nr.	Histopathologie der Biopsie	Histopathologie der Exstirpation	Endgültige Diagnose	Gründe
1	Kleine Anteile des bekapselten LK	Adenokarzinom der Lunge	Adenokarzinom der Lunge	diagnostische EX
2	Marginalzonen-Lymphom, splenisch	Diffus grosszelliges B-NHL	Diffus grosszelliges B-NHL	diagnostische EX
3	Chron. granulierende und sklerosierende, fokal epitheloidzellige und nekrotisierende Entzündung	Echinokokkose multilocularis	Alveoläre Echinokokkose	diagnostische EX
4	Chronisch granulierende Entzündung, lymph. Gewebe nicht erfasst	Follikuläres B-NHL G1	Follikuläres B-NHL G1	diagnostische EX
5	Reaktiver Lymphknoten	Follikuläres B-NHL G1/G2	Follikuläres B-NHL G1/G2	diagnostische EX
6	B- und T-Zell-Infiltrat	HL, Mischtyp	HL, Mischtyp, EVB positiv	geringe Materialgewinnung
7	Lymphadenitis	klassisches HL, Mischtyp	klassisches HL, nodulär sklerosierend	diagnostische EX
8	Sklerosierter LK	Klassisches HL, nodulär sklerosierend	Klassisches HL, nodulär sklerosierend	diagnostische EX
9	Lymphadenitis	Kikuchi-Lymphadenitis	Lymphknotentuberkulose	diagnostische EX
10	Reaktiver LK	Lymphoid-epitheliales CA	Lymphoid-epitheliales CA	diagnostische EX
11	Fibrinoide Nekrose und Vernarbung der Muskulatur	Malignes spindellelliges Sarkom	Malignes spindellelliges Sarkom	diagnostische EX
12	Primär mediastinales grosszelliges B-NHL	Nekrotisches Gewebe	Primär mediastinales grosszelliges B-NHL	diagnostische EX
13	Reaktiver Lymphknoten	Plattenepithel CA	Plattenepithel CA	diagnostische EX

14	Muzinöses Material ohne vitale Zellen	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom	diagnostische EX
15	Diagnostisch verwertbares LK-Gewebe nicht erfassbar	Reaktiver Lymphknoten	Lymphadenitis	diagnostische EX
16	Keine eindeutige Diagnose	Reaktiver Lymphknoten	Reaktiver Lymphknoten	diagnostische EX
17	T-Zell reiches B-NHL	Marginalzonen Lymphom	Marginalzonen Lymphom	diagnostische EX
18	Epitheloidzellige nekrotisierende Lymphadenitis	Peripheres T-Zell-Lymphom, ohne Spezifizierung (PTCL-NOS)	T-Zellreiches B-Zell-Lymphom	diagnostische EX

Mit Hilfe der chirurgischen Lymphknotenentnahme wurden die endgültigen Diagnosen zu n=7 (7/18) Non-Hodgkin-Lymphomen, n=3 (3/18) Hodgkin-Lymphomen, n=5 (5/18) metastatischen Tumorerkrankungen und n=3 (3/18) benignen Erkrankungen umgeändert. Darunter waren n=11 (11/18) Fälle von Primärdiagnosen und n=8 (7/18) Fälle von Rezidivdiagnosen.

Unter den n=7 Fällen der Non-Hodgkin-Lymphome gab es zwei Fälle (Nr. 2 und 17 in der Tabelle 10) in denen vom Pathologen bei der Biopsie ein Verdacht auf einen anderen Non-Hodgkin-Lymphom Subtyp geäußert wurde und die Diagnosen nach der Exstirpation umgeändert worden sind. In einem Fall (Nr. 4) wurde das lymphatische Gewebe bioptisch nicht erfasst. In Fällen Nr.14 und 18 wurde einmal muzinöses Material ohne vitale Zellen und eine epitheloidzellige nekrotisierende Lymphadenitis mittels Stanzbiopsie histologisch diagnostiziert. Diese Diagnosen wurden durch die Exstirpation in ein primär mediastinales B-Zell-Lymphom und ein T-Zell-reiches B-Zell-Lymphom umgeändert. In einem Fall (Nr.5) wurde ein reaktiver Lymphknoten nach der Exstirpation als follikuläres B-NHL diagnostiziert. In einem anderen Fall (Nr.12) wurde bioptisch die Diagnose eines primär mediastinalen B-NHL gestellt. In diesem Fall wurde in der Exstirpation nur nekrotisches Gewebe entnommen. Die endgültige Diagnose gleicht daher der histologischen Diagnose der Initialbiopsie.

Unter den n=5 Fällen des metastatischen Ursprungs wurden durch die Initialbiopsie reaktive Lymphknotenveränderungen diagnostiziert (Fall Nr. 10 und 13) und letztendlich durch Lymphknotenentnahme metastatische Veränderungen diagnostiziert. In zwei Fällen (Nr.1) gab es einmal ein zu kleiner Anteil des Lymphknotens in der Stanzbiopsie und einmal (Nr.11) wurde nur eine fibrinoide Nekrose und Vernarbung der Muskulatur diagnostiziert.

Bei den n=4 Fällen der benignen Veränderungen konnte in zwei Fällen (Nr. 15 und 16) keine eindeutige Diagnose anhand der Biopsie gestellt werden und in weiteren zwei Fällen (Nr. 4 und 10) erfolgte eine Exstirpation zur Differenzierung einer benignen oder malignen Erkrankung.

In n=3 Fällen, bei denen ein Hodgkin-Lymphom diagnostiziert wurde, wurde in einem Fall zu wenig Material gewonnen (Nr.6) und in zwei Fällen (Nr. 7 und 8) wurde die Diagnose Hodgkin-Lymphom erst mittels chirurgischer Exstirpation diagnostiziert.

4.7. Endgültige klinische Diagnosen

Die endgültige klinische Diagnose setzt sich aus der Zusammenschau von histopathologischen Befunden der Biopsien, weiterführender Diagnostik wie Labordiagnostik, bildgebenden Untersuchungen wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Röntgen, Knochenmarkbiopsien, Lymphknotenexstirpationen sowie der klinischen Präsentation des Patienten zusammen.

Die endgültige klinische Diagnose ist diejenige Erkrankung, die letztendlich bei den Patienten therapiert wurde und im endgültigen Arztbrief gelistet war.

4.7.1. Gesamtheit aller Fälle

Unter n=793 Punktionen wurden insgesamt n=657 maligne Erkrankungen und n=136 benigne Erkrankungen diagnostiziert. Unter den malignen Erkrankungen wurden in n=359 Fällen solide Tumorerkrankungen und in n=298 Fällen wurden Erkrankungen von lymphatischem System diagnostiziert (Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht der endgültigen Diagnosen in n=793 Fällen

Endgültige Diagnosen	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent
Patientenfälle	793	100%
Solide Tumorerkrankungen	359	45,3%
Erkrankungen des lymphatischen Systems	298	37,6%
Benigne Erkrankungen	136	17,1%

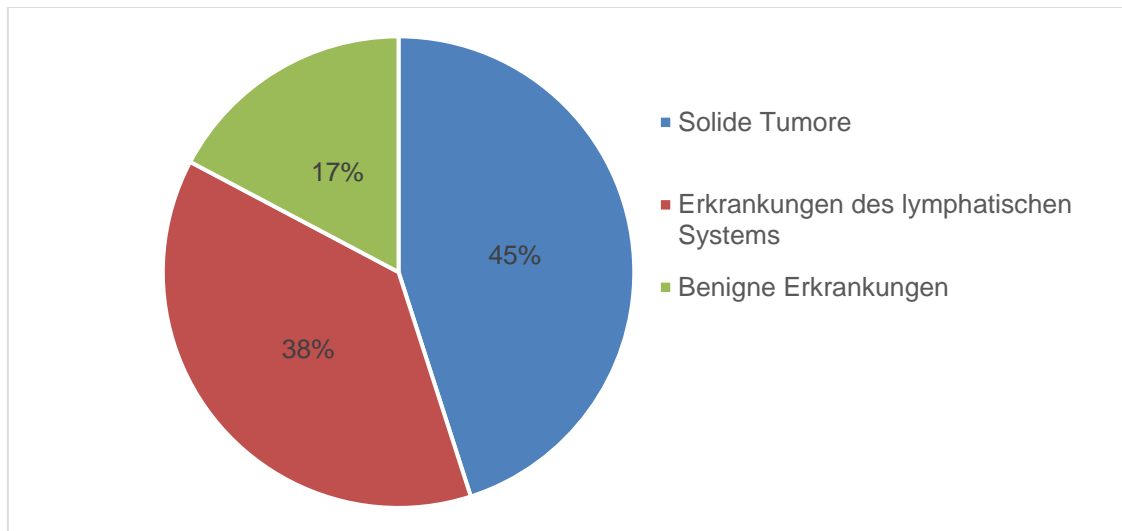


Abbildung 24: Endgültige klinische Diagnosen bei n=793 Studienfällen

Aus der Abbildung 24: Endgültige klinische Diagnosen geht hervor, dass die Mehrheit der diagnostizierten Erkrankungen überwiegend solide Tumorerkrankungen (45%) sind, dicht gefolgt von Erkrankungen des lymphatischen Systems (38%), den geringsten Anteil machen die benignen Erkrankungen (17%). Weitere Unterteilung der diagnostizierten Erkrankungen ist in der folgenden Abbildung 25 dargestellt.

Zwei Hauptgruppen sind gebildet worden. Primär erfolgte die Unterteilung in benigne und maligne Erkrankungen. Benigne Erkrankungen wurden in infektiöse, immunologische Ursachen als auch Ursache unbekannter Genese und benigne Neoplasien untergliedert.

Maligne Erkrankungen wurden in zwei Hauptgruppen eingeteilt: solide Tumore und Lymphome. Solide Tumore wurden in Karzinome, Sarkome und Chorionneoplasmen eingeteilt. Die Gruppe der Lymphome wurde in Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome sowie andere lymphoproliferative Erkrankungen eingeteilt (Abbildung 25).

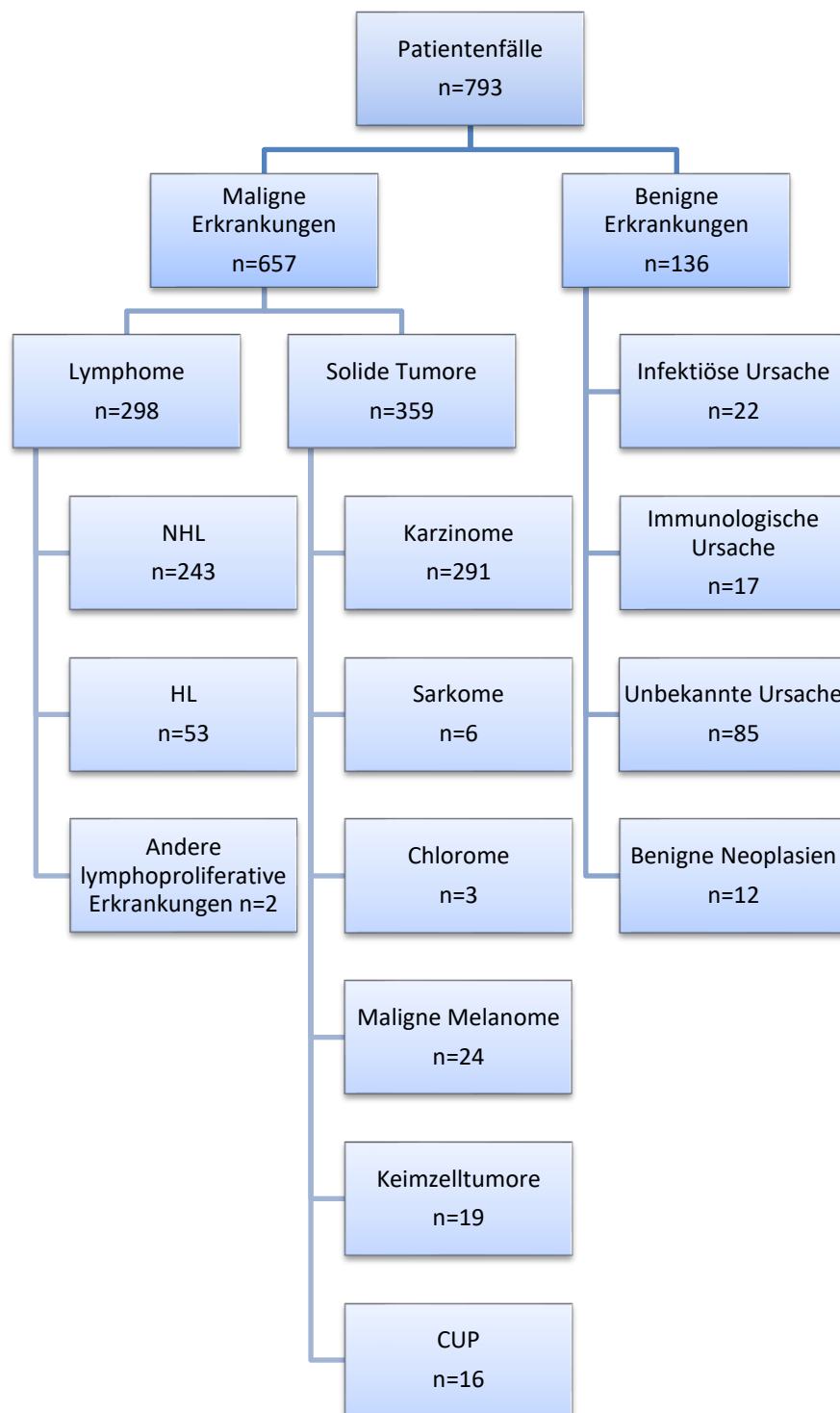


Abbildung 25: Darstellung der endgültigen Diagnosen mit Unterteilung der Entitäten (NHL=Non-Hodgkin-Lymphom, HL= Hodgkin-Lymphom, CUP= carcinoma of unknown primary)

4.7.2. Maligne Erkrankungen

4.7.2.1. Solide Tumorerkrankungen

Es wurde in insgesamt n=359 Fällen die Diagnose solider Tumorerkrankungen gestellt. Solide Tumorerkrankungen wurden nach ihrer Entität in Karzinome, Sarkome, maligne Melanome, Keimzelltumore, CUP (Carcinoma of unknown primary) und Chorome unterteilt. Die genaue Verteilung der jeweiligen Entitäten ist in der folgenden Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Entitäten solider Tumorerkrankungen, (CUP= Carcinoma of unknown primary)

Entität	Absolute Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent unter soliden Tumoren
Insgesamt	359	45,3%
Karzinome	291	81,0%
Sarkome	6	1,7%
Maligne Melanome	24	6,7%
Keimzelltumore	19	5,3%
CUP	16	4,5%
Chorome	3	0,8%

In folgender Tabelle 13 findet sich eine detaillierte Übersicht aller diagnostizierten Erkrankungen der soliden Tumorerkrankungen. Am häufigsten wurde das Nichtkleinzellige Lungenkarzinom n=41 (11,4%) diagnostiziert. Gefolgt von Mammakarzinom n=27 (7,5%) und malignem Melanom n=24 (6,7%).

Tabelle 13: Endgültige Diagnosen solider Tumorerkrankungen (AML= Akute myeloische Leukämie, CA= Karzinom, NSCLC= Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, SCLC= Kleinzelliges Lungenkarzinom, NET= Neuroendokriner Tumor)

Solide Tumorerkrankungen	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent unter allen Tumorerkrankungen	Häufigkeit in Prozent unter allen Fällen
Insgesamt	359	100%	45,3%
NSCLC	41	11,4%	5,2%
Mamma CA	27	7,5%	3,4%
Malignes Melanom	24	6,7%	3,0%
Adeno CA der Lunge	22	6,1%	2,8%
SCLC	16	4,5%	2,0%
Plattenepithel CA	15	4,2%	1,9%
Seminom	15	4,2%	1,9%
CUP-Syndrom	14	3,9%	1,8%
Prostata CA	13	3,6%	1,6%
Adeno CA des Kolons	12	3,3%	1,5%
Magen CA	9	2,5%	1,1%
Plattenepithel CA des Oesophagus	9	2,5%	1,1%
Adeno CA des Magens	7	1,9%	0,9%
NET ohne nähere Bezeichnung	6	1,7%	0,8%
Rektum CA	6	1,7%	0,8%
Adeno CA des gastro-ösophagealen Überganges	5	1,4%	0,6%
Adeno CA des Rektums	5	1,4%	0,6%
Adeno CA	4	1,1%	0,5%
Endometrium CA	4	1,1%	0,5%
Hypopharynx CA	4	1,1%	0,5%
Ovarial CA	4	1,1%	0,5%
Pankreas CA	4	1,1%	0,5%
Adeno CA der Prostata	3	0,8%	0,4%
Adeno CA des Ösophagus	3	0,8%	0,4%
AML	3	0,8%	0,4%
Cholangiozelluläres CA	3	0,8%	0,4%
Kolonkarzinom	3	0,8%	0,4%
GIST	3	0,8%	0,4%
Plattenepithel CA der Lunge	3	0,8%	0,4%

Urothel CA	3	0,8%	0,4%
Adeno CA des Pankreas	2	0,6%	0,3%
Anal CA	2	0,6%	0,3%
Bronchial CA	2	0,6%	0,3%
Ewing-Sarkom	2	0,6%	0,3%
Keimzelltumor	2	0,6%	0,3%
Kleinzelliger neuroendokriner Tumor	2	0,6%	0,3%
Larynx CA	2	0,6%	0,3%
Nichtseminom	2	0,6%	0,3%
Ösophagus CA	2	0,6%	0,3%
Oropharynx CA	2	0,6%	0,3%
Papilläres Nierenzell CA	2	0,6%	0,3%
Papilläres Schilddrüsen CA	2	0,6%	0,3%
Plattenepithel CA des Analkanals	2	0,6%	0,3%
Schilddrüsen CA	2	0,6%	0,3%
Undifferenziertes solides CA	2	0,6%	0,3%
Urothel CA der Harnblase	2	0,6%	0,3%
Adeno CA der Ampulla hepatopancreatica	1	0,3%	0,1%
Adeno CA der Parotis	1	0,3%	0,1%
Adeno CA des Ovars	1	0,3%	0,1%
Adenoid-zystisches CA der Trachea	1	0,3%	0,1%
Barrett Adeno CA	1	0,3%	0,1%
Basalzell CA	1	0,3%	0,1%
Blasentumor	1	0,3%	0,1%
Cervix CA	1	0,3%	0,1%
Gallenblasen CA	1	0,3%	0,1%
Gallengang CA	1	0,3%	0,1%
Klatskin-Tumor	1	0,3%	0,1%
Kleinzelliges CA	1	0,3%	0,1%
Lebertumor	1	0,3%	0,1%
Lymphoid-epitheliales CA	1	0,3%	0,1%
Malignes spindelzelliges Sarkom	1	0,3%	0,1%
Medulläres Schilddrüsen CA	1	0,3%	0,1%
Merkelzell CA der Haut	1	0,3%	0,1%
Muzinöses Adeno CA	1	0,3%	0,1%

NET der Lunge	1	0,3%	0,1%
NET des Pankreas	1	0,3%	0,1%
NET und malignes Melanom	1	0,3%	0,1%
NUT1 pos Midline Carcinoma	1	0,3%	0,1%
Pancoasttumor	1	0,3%	0,1%
Papillen CA	1	0,3%	0,1%
Plattenepithel CA der Zervix	1	0,3%	0,1%
Plattenepithelkarzinom	1	0,3%	0,1%
Pleomorphes Sarkom	1	0,3%	0,1%
Sarkomatoides Lungen CA	1	0,3%	0,1%
Serös-papilläres Peritoneal CA	1	0,3%	0,1%
Sigma CA	1	0,3%	0,1%
Speicheldrüsen CA	1	0,3%	0,1%
Spindelzelliges Sarkom	1	0,3%	0,1%
Tonsillen CA	1	0,3%	0,1%
Tuben CA	1	0,3%	0,1%
Undifferenziertes phleomorphes Sarkom	1	0,3%	0,1%
Uterus CA	1	0,3%	0,1%
Vulva CA	1	0,3%	0,1%

4.7.2.2. Non-Hodgkin-Lymphome und andere lymphoproliferative Erkrankungen

In insgesamt n=245 Fällen wurde die Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms gestellt. Von diesen Non-Hodgkin-Lymphomen waren n=220 B-Zell-Lymphome, n=23 waren T-Zell-Lymphome und n=2 andere lymphoproliferative Erkrankungen (Tabelle 14).

Tabelle 14: Übersicht von Non-Hodgkin-Lymphomen und anderen lymphoproliferativen Erkrankungen

Non-Hodgkin-Lymphome	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent unter allen Lymphomen	Häufigkeit in Prozent unter allen Fällen
Insgesamt	245	82,2%	30,9%
B-Non-Hodgkin-Lymphome	220	73,8%	27,7%
T-Non-Hodgkin-Lymphome	23	7,7%	2,9%
Andere lymphoproliferative Erkrankungen	2	0,7%	0,3%

Unter den B-Non-Hodgkin-Lymphomen ist die am häufigsten diagnostizierte Erkrankung mit n=46 Fällen (16,5%) ist das diffus großzellige B-NHL, die zweithäufigste Erkrankung ist mit n=26 (9,3%) Fällen das follikuläre B-NHL Grad 1 und die dritthäufigste ist mit n=20 (7,2%) Fällen das Mantelzelllymphom. Die folgende Tabelle 15 stellt eine detaillierte Übersicht über die endgültigen klinischen Diagnosen der B-Zell-Lymphome dar.

Tabelle 15: Übersicht endgültiger klinischer Diagnosen bei B-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL= B-Non-Hodgkin-Lymphome, B-CLL= B-Chronische lymphatische Leukämie, CLL= Chronische lymphatische Leukämie, EBV= Epstein-Barr-Virus)

B-Zell-Lymphome, NHL-Lymphome	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent unter allen Lymphomen	Häufigkeit in Prozent unter allen Fällen
Insgesamt	220	73,8%	27,7%
Diffus großzelliges B-NHL	46	16,5%	5,8%
Follikuläres B-NHL G1	26	9,3%	3,3%
Mantelzelllymphom	20	7,2%	2,5%
Follikuläres B-NHL	17	6,1%	2,1%
B-CLL	13	4,7%	1,6%
Follikuläres B-NHL G2	12	4,3%	1,5%
Follikuläres B-NHL G1/G2	11	3,9%	1,4%
Diffus großzelliges B-NHL, zentroblastisch-polymorph	10	3,6%	1,3%
Diffus großzelliges B-NHL, zentroblastisch	8	2,9%	1,0%
Primär mediastinales großzelliges B-NHL	8	2,9%	1,0%
Marginalzonenlymphom	4	1,4%	0,5%
Hochmalignes B-Zell-Lymphom ohne Subtypisierung	4	1,4%	0,5%
T-Zell-reiches B-Zell-Lymphom	4	1,4%	0,5%
Kleinzelliges lymphozytisches B-Zell-Lymphom/B-CLL	3	1,1%	0,4%
Plasmazellmyelom / multiples Myelom	3	1,1%	0,4%
Diffus großzelliges B-NHL, Richter Syndrom	3	1,1%	0,4%
Niedrigmalignes B-NHL ohne Subtypisierung	3	1,1%	0,4%
Extramedulläres Plasmazellmyelom	2	0,7%	0,3%
Marginalzonenlymphom, nodal	2	0,7%	0,3%
Follikuläres B-NHL G3	2	0,7%	0,3%
Diffus großzelliges B-NHL, EBV positiv	2	0,7%	0,3%
Diffus großzelliges B-NHL, immunoblastisch	2	0,7%	0,3%
Diffus großzelliges B-NHL, nicht anderweitig klassifiziert (NOS)	2	0,7%	0,3%

Burkitt-Lymphom	2	0,7%	0,3%
Transformation in diffus großzelliges B-NHL	2	0,7%	0,3%
Plasmazellmyelom mit B-CLL Infiltrat	1	0,4%	0,1%
Marginalzonenlymphom, blastär	1	0,4%	0,1%
Marginalzonenlymphom, plasmazytoides	1	0,4%	0,1%
Follikuläres B-NHL G2/G3	1	0,4%	0,1%
Follikuläres B-NHL mit Übergang in diffus großzelliges B-NHL	1	0,4%	0,1%
Follikuläres B-NHL, zentroblastisch-zentrozystisch	1	0,4%	0,1%
Diffus großzelliges B-NHL, anaplastisch	1	0,4%	0,1%
Diffus großzelliges T-zellreiches B-NHL	1	0,4%	0,1%
Hochmalignes B-Zell-Lymphom, Richter-Transformation bei CLL	1	0,4%	0,1%

Insgesamt wurde ein T-Non-Hodgkin-Lymphom 23-mal diagnostiziert. Unter allen T-Zell-Lymphomen wurde am häufigsten die Diagnose AILT (Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom) in n=7 (2,5%) Fällen gestellt. Eine detaillierte Übersicht aller Diagnosen findet sich in der Tabelle 16.

Tabelle 16: Übersicht endgültiger klinischer Diagnosen bei T-Non-Hodgkin-Lymphomen (AILT= Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom, NHL=Non-Hodgkin-Lymphom, T-NHL= T-Non-Hodgkin-Lymphom)

T-Zell-Lymphome, HNL-Lymphome	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent unter allen Lymphomen	Häufigkeit in Prozent unter allen Fällen
Insgesamt	23	7,7%	2,9%
AILT	7	2,5%	0,9%
T-Zell-Lymphom	5	1,8%	0,6%
Malignes T-NHL	5	1,8%	0,6%
Peripheres T-Zell-Lymphom	2	0,7%	0,3%
Anaplastisch großzelliges Lymphom	2	0,7%	0,3%
T-lymphoblastisches Lymphom	1	0,4%	0,1%
Enteropathie-assoziiertes T- Zell-Lymphom Typ II (EATL-II)	1	0,4%	0,1%

In n=2 Fällen gab es die Diagnose eines Posttransplantationslymphoms siehe Tabelle 17.

Tabelle 17: Übersicht endgültiger klinischer Diagnosen bei anderen lymphoproliferativen Erkrankungen

Andere lymphoproliferative Erkrankungen	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent unter allen Lymphomen	Häufigkeit in Prozent unter allen Fällen
Insgesamt	2	0,7%	0,3%
Posttransplantationslymphom (PTLD)	2	0,7%	0,3%

4.7.2.3. Hodgkin-Lymphome

In n=53 Fällen wurde die Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms gestellt. Die folgende Tabelle 18 zeigt eine detaillierte Übersicht über die einzelnen Diagnosen der Hodgkin-Lymphome. Am häufigsten wurde das klassische Hodgkin-Lymphom in n=21 (7,1%) Fällen diagnostiziert.

Tabelle 18: Übersicht endgültiger klinischer Diagnosen bei Hodgkin-Lymphomen (EBV=Epstein-Barr-Virus, HL= Hodgkin-Lymphom)

Hodgkin-Lymphome	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent unter allen Lymphomen	Häufigkeit in Prozent unter allen Fällen
Insgesamt	53	18%	6,7%
Klassisches HL	21	7,1%	2,6%
Klassisches HL, nodulär sklerosierend	16	5,4%	2,0%
Klassisches HL, gemischtzellig	10	3,4%	1,3%
Klassisches HL, lymphozytenprädominant	2	0,7%	0,3%
Noduläres lymphozytenprädominantes HL	1	0,3%	0,1%
Klassisches HL, lymphozytenarm	1	0,3%	0,1%
EBV-assoziiertes HL, nodulär-sklerosierend	1	0,3%	0,1%
EBV-assoziiertes klassisches HL	1	0,3%	0,1%

4.7.3. Benigne Erkrankungen

In n=136 (17,2%) Fällen wurden Erkrankungen eines benignen Ursprungs diagnostiziert. Die häufigste diagnostizierte benigne Erkrankung war mit n=69 (50,7%) Fällen die Lymphadenitis. Eine detaillierte Übersicht aller endgültiger benigner Diagnosen findet sich in folgender Tabelle 19.

Tabelle 19: Übersicht endgültiger Diagnosen benigner Erkrankungen

Benigne Erkrankungen	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent unter benignen Erkrankungen	Häufigkeit in Prozent unter allen Fällen
Insgesamt	136	100%	17,2%
Lymphadenitis	69	50,7%	8,7%
Sarkoidose	11	8,1%	1,4%
Mononukleose	7	5,1%	0,9%
Regressiv veränderter Lymphknoten	5	3,7%	0,6%
Granulomatöse Lymphadenitis	4	2,9%	0,5%
Lymphknotentuberkulose	4	2,9%	0,5%
Sklerosierter Lymphknoten	3	2,2%	0,4%
Schwannom	3	2,2%	0,4%
Follikuläre Hyperplasie	2	1,5%	0,3%
Systemischer Lupus Erythematoses	2	1,5%	0,3%
Abdominelle Raumforderung unkl. Dignität	1	0,7%	0,1%
Adultes Morbus Still	1	0,7%	0,1%
Alveoläre Echinokokkose	1	0,7%	0,1%
Axilläre Phlegmone	1	0,7%	0,1%
Bizarres Leiomyom	1	0,7%	0,1%
Chronisch-fibrosierende und xanthomatöse Entzündung	1	0,7%	0,1%
Darmtuberkulose	1	0,7%	0,1%
Dermatopathische Lymphadenopathie bei Psoriasis	1	0,7%	0,1%
Epidermale Zyste	1	0,7%	0,1%
Fibrinoide Nekrose wie bei abszedierter Lymphadenitis	1	0,7%	0,1%
Fibrosierender Pseudotumor	1	0,7%	0,1%

Gangliervergrößerung	1	0,7%	0,1%
Histiozytom	1	0,7%	0,1%
Kikuchi-Lymphadenitis	1	0,7%	0,1%
Knochentuberkulose	1	0,7%	0,1%
Leiomyomatosis peritonealis disseminata	1	0,7%	0,1%
Lymphangiektasie	1	0,7%	0,1%
M.Castleman	1	0,7%	0,1%
M.Ormond	1	0,7%	0,1%
Onkozytom der Gl.submandibularis	1	0,7%	0,1%
Paragangliom	1	0,7%	0,1%
Thymom Typ A	1	0,7%	0,1%
Tularämie	1	0,7%	0,1%
Unspezifische granulierende Entzündungsreaktion	1	0,7%	0,1%
V.a. unklare Autoimmunerkrankung	1	0,7%	0,1%
V.a. Yersinien-Lymphadenitis	1	0,7%	0,1%

Weitere Unterteilung der Diagnosen fand in ihre jeweilige Ursache nach infektiös, immunologisch, unbekannt und aus einer gutartigen Neoplasie hervorgehend. Die detaillierte Darstellung ist in Tabelle 20 abgebildet.

Am häufigsten fanden sich Lymphknotenadenopathien unbekannter Ursache n=85 (62,5%). Dazu zählen vor allem Lymphadenitiden n=69 (50,7%), regressiv veränderte Lymphknoten n=5, sklerosierte Lymphknoten n=3 und Lymphknoten mit follikulärer Hyperplasie n=2. Aber auch Diagnosen wie abdominelle Raumforderung unklarer Dignität, epidermale Zyste, fibrosierender Pseudotumor, unspezifische granulierende Entzündung, chronisch-fibrosierende und xanthomatöse Entzündung und fibrinoide Nekrose wurden in diese Gruppe der Diagnosen unterteilt.

Als zweithäufigste wurden Lymphadenopathien infektiöser Ursache n=22 (16,2%) diagnostiziert. In dieser Gruppe kamen die Diagnosen: Mononukleose n=7, granulomatöse Lymphadenitis n=4 und Lymphknotentuberkulose n=4 am häufigsten vor.

In der Gruppe der immunologischen Erkrankungen n=17 (12,5%) wurde am häufigsten Sarkoidose n=11 diagnostiziert und aus der Gruppe benigner Neoplasien n=12 (8,1%) wurde am häufigsten Schwannom n=3 diagnostiziert.

Tabelle 20: Darstellung von benignen Erkrankungen nach Ursache

Ursache	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent unter benignen Erkrankungen
Insgesamt	136	100%
Unbekannt	85	62,5%
Infektiös	22	16,2%
Immunologisch	17	12,5%
Benigne Neoplasien	12	8,8%

4.8. Komplikationen

In n=11 Fällen (1,4%) kam es zu punktionsbedingten Komplikationen. Es kam in n=6 (0,8%) Fällen zu kleinen Nachblutungen, die jedoch keiner weiteren Therapie bedurften. In n=4 (0,5%) Fällen wurden postinterventionelle Hämatome dokumentiert. In einem Fall (0,1%) wurde eine Blutung post punctiōnem aufgrund einer venösen Malformation/ Hämangioms mit Notwendigkeit einer operativen Therapie dokumentiert.

In n=350 (44,1%) Fällen gab es keine Komplikationen und in n=432 (54,5%) Fällen gab es hinsichtlich der Komplikationen keine Dokumentation in den Patientenakten.

4.9. Statistik

In folgendem Kapitel erfolgt die Darstellung der retrospektiv erhobenen Daten mit anschließender statistischer Auswertung. Die Darstellung erfolgt einmal als Überblick im Gesamtkollektiv als auch in den jeweiligen Untergruppen, die nach unterschiedlichen Entitäten aufgeteilt sind.

4.9.1. Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv aller Fälle von $n=793$ Punktionen wurden insgesamt $n=136$ benigne Erkrankungen und $n=657$ maligne Erkrankungen diagnostiziert. Von den $n=793$ Fällen konnte in $n=782$ Fällen (98,6%) eine adäquate Stanzbiopsie für histopathologische Untersuchungen und Diagnose entnommen werden.

Durch Stanzbiopsie von insgesamt $n=136$ benignen Fällen konnte in $n=133$ Fällen eine adäquate Biopsieprobe für eine histopathologische Diagnose entnommen werden. In $n=3$ Fällen konnte kein adäquates Material für die histopathologische Diagnose mittels Stanzbiopsie gewonnen werden.

In der folgenden Tabelle 21 ist die Gesamtheit der Patientenfälle mit adäquaten als auch inadäquaten Proben (IN) in der Gewinnung mit Hilfe der Stanzbiopsie dargestellt. Zusätzlich ist die absolute und relative Häufigkeit der endgültigen Diagnosen mit einer detaillierten Darstellung der richtig positiven (RP), richtig negativen (RN), falsch positiven (FP) sowie der falsch negativen (FN) Stanzbiopsien aufgelistet.

Tabelle 21: Übersicht endgültiger Diagnosen mit Anzahl der adäquaten/inadäquaten Biopsieproben (RP=richtig positiv, RN=richtig negativ, FP= falsch positiv, FN= falsch negativ, IN= inadäquat, NHL= Non-Hodgkin-Lymphome, CUP= Carcinoma of unknown primary)

	Abso- lute Häufig- keit	Rela- tive Häufig- keit	RP	RN	FP	FN	IN
Patientenfälle	793	100%					11
Adäquate Biopsie	782	98,6%	620	133	0	29	
Maligne Tumorerkrankungen	359	45%	335			20	4
- Karzinome	291	81,1%	269			19	3
- Sarkome	6	1,7%	5			1	
- Maligne Melanome	24	6,7%	24				
- Keimzelltumore	19	5,3%	19				
- CUP	16	4,5%	16				
- Chlorome	3	0,8%	2				1
Maligne Lymphome	298	38%	285			9	4
- Indolente NHL	116	14,6%	111			2	3
- Aggressive NHL	127	16,0%	125			1	1
- andere lympho- proliferative Erkrankungen	2	0,3%	2				
- Hodgkin-Lymphome	53	7,0%	47			6	
Benigne Erkrankungen	136	17,2%		133			3
- Unbekannter Ursache	85	62,5%		82			3
- Infektiöser Ursache	22	16,2%		22			
- Immunologische Ursache	17	12,5%		17			
- Benigne Neoplasien	12	8,8%		12			

Von n=657 malignen Erkrankungen erbrachte die Stanzbiopsie in n=620 Fällen eine maligne histologische Diagnose und in n=29 Fällen erbrachte die Stanze eine benigne Erkrankung, obwohl die endgültige Diagnose eine maligne Erkrankung beinhaltete. In insgesamt n=11 Fällen konnte die Stanzbiopsie keine adäquate histologische Diagnose liefern (Tabelle 22).

Tabelle 22: Darstellung von Testergebnissen im Gesamtkollektiv

Biopsie	Endgültige Diagnose		Sensitivität/ Spezifität
	Maligne	Benigne	
n=793	n=657	n=136	
Maligne	620	0	94,4% (92,3 – 96,0)
Benigne	29	133	97,8% (93,7 – 99,5)
Inadäquat	8	3	-

Die Sensitivität der Biopsie im Gesamtkollektiv beträgt 94,4% [95% Konfidenzintervall (CI), 92,3 - 96,0] und die Spezifität 97,8% [95% CI; 93,7 – 99,5]. Die diagnostische Treffsicherheit im Gesamtkollektiv beträgt 95,0% [95% CI; 93,2 - 96,4] (Tabelle 23).

Tabelle 23: Diagnostische Ergebnisse im Gesamtkollektiv

Gesamtkollektiv	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
n=793	94,4%	97,8%	95,0%

4.9.1.1. Primärdiagnosen

Tabelle 24: Darstellung von Testergebnissen bei Primärdiagnosen im Gesamtkollektiv

Biopsie	Endgültige Diagnose		Sensitivität/ Spezifität
	Maligne	Benigne	
n=329	n=251	n=78	
Maligne	238	0	94,8% (91,3 – 97,2)
Benigne	10	76	97,4% (91,0 – 99,7)
Inadäquat	3	2	-

Im Kollektiv der Fälle mit der Primärdiagnose (Tabelle 24) beträgt die Sensitivität 94,8% [95% CI; 91,3 – 97,2], die Spezifität 97,4% [95% CI; 91,0 – 99,7] und die diagnostische Treffsicherheit 95,4% [95% CI; 92,6 – 97,4] (Tabelle 25).

Tabelle 25: Diagnostische Ergebnisse der Primärdiagnostik im Gesamtkollektiv

Primärdiagnosen	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
n=329	94,8%	97,4%	95,4%

4.9.1.2. Rezidivdiagnosen

Tabelle 26: Darstellung von Testergebnissen bei Rezidivdiagnosen im Gesamtkollektiv

Biopsie	Endgültige Diagnose		Sensitivität/ Spezifität
	Maligne	Benigne	
n=464	n=406	n=58	
Maligne	382	0	94,3% (91,3 – 96,2)
Benigne	19	57	98,3% (90,8 – 99,6)
Inadäquat	5	1	-

In der Gruppe der Rezidivdiagnosen (Tabelle 26) beträgt die Sensitivität 94,3% [95% CI; 91,3 – 96,2], die Spezifität 98,3% [95% CI; 90,8 – 99,6] und die diagnostische Treffsicherheit 94,6% [95% CI; 92,1 – 96,5] (Tabelle 27).

Tabelle 27: Diagnostische Ergebnisse der Rezidivdiagnostik im Gesamtkollektiv

Rezidivdiagnosen	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
n=464	94,3%	98,3%	94,6%

4.9.1.3. Punktionsorte

Es erfolgte je nach Punktionsort die Einteilung in zwei Gruppen (peripher und abdominell). Die nachfolgenden Tabellen zeigen die diagnostischen Ergebnisse nach Zugänglichkeit (Punktionsort) sortiert.

Tabelle 28: Darstellung von Testergebnissen bei peripheren Punktionen

Periphere Biopsien	Endgültige Diagnose		Sensitivität/ Spezifität
	Maligne	Benigne	
n=537	n=436	n=101	
Maligne	408	0	93,6% (90,9 – 95,7)
Benigne	21	100	99,0% (94,6 – 99,9)
Inadäquat	7	1	-

Bei den punktierten Lymphknoten, die peripher gelegen waren liegt die Spezifität beinahe bei 100% [95% CI; 94,6 – 99,9] (Tabelle 28). Die Sensitivität beträgt hingegen 93,6% [95% CI; 90,9 – 95,7]. Die diagnostische Treffsicherheit liegt bei 94,6% [95% CI; 92,3 – 96,4] (Tabelle 29).

Tabelle 29: Diagnostische Ergebnisse bei peripheren Lymphknoten

Periphere Biopsien	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
n=537	93,6%	99,0%	94,6%

Tabelle 30: Darstellung von Testergebnissen bei abdominellen Punktionen

Abdominelle Biopsien	Endgültige Diagnose		Sensitivität/ Spezifität
	Maligne	Benigne	
n=256	n=221	n=35	
Maligne	212	0	95,9% (92,4 – 98,1)
Benigne	8	33	94,3% (80,8 – 99,3)
Inadäquat	1	2	-

Bei der Punktion von abdominellen Lymphknoten (Tabelle 30) zeigte sich eine Sensitivität von 95,9% [95% CI; 92,4 – 98,1]. Die Spezifität liegt bei 94,3% [95% CI; 80,8 – 99,3]. Die diagnostische Treffsicherheit beträgt 95,7% [95% CI; 92,4 – 97,8] (Tabelle 31).

Tabelle 31: Diagnostische Ergebnisse bei abdominellen Lymphknoten

Abdominelle Biopsien	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
n=256	95,9%	94,3%	95,7%

Hinsichtlich der Lokalisation der Lymphknoten (peripher vs. abdominell) konnte in der diagnostischen Treffsicherheit kein signifikanter Unterschied ($p = 0,507$) ermittelt werden.

4.9.1.4. Lymphknotengröße

Die Größeneinteilung der punktierten Lymphknoten erfolgte nach einer Lymphknotengröße $<1\text{cm}$ und $\geq 1\text{cm}$.

Tabelle 32: Darstellung von Testergebnissen bei Lymphknoten $<1\text{cm}$

Biopsie bei Lymphknotengröße $<1\text{cm}$	Endgültige Diagnose		Sensitivität/ Spezifität
	Maligne	Benigne	
n=43	n=28	n=15	
Maligne	23	0	82,1% (63,1 – 93,9)
Benigne	4	15	100% (78,1 – 100)
Inadäquat	1	0	-

Bei punktierten Lymphknoten unter 1cm Größe (Tabelle 32) beträgt die Sensitivität 82,1% [95% CI; 63,1 – 93,9] und die Spezifität 100% [95% CI; 78,1 – 100]. Die diagnostische Treffsicherheit beträgt 88,4% [95% CI; 74,9 – 96,1] (Tabelle 33).

Tabelle 33: Diagnostische Ergebnisse bei Lymphknoten $<1\text{cm}$

Biopsie bei Lymphknotengröße $<1\text{cm}$	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
n=43	82,1%	100%	88,4%

Die Sensitivität beträgt bei punktierten Lymphknoten größer/gleich 1cm 96,4% [95% CI; 94,2 – 97,9] und die Spezifität beträgt 97,9% [95% CI; 92,7 – 99,7] (Tabelle 34). Die diagnostische Treffsicherheit liegt bei 96,6% [95% CI; 94,8 – 98,0] (Tabelle 35).

Tabelle 34: Darstellung von Testergebnissen bei Lymphknoten ≥ 1 cm

Biopsie bei Lymphknotengröße ≥ 1 cm	Endgültige Diagnose		Sensitivität/ Spezifität
	Maligne	Benigne	
n=565	n=468	n=97	
Maligne	451	0	96,4% (94,2 – 97,9)
Benigne	13	95	97,9% (92,7 – 99,7)
Inadäquat	4	2	-

Die folgende Tabelle 35 stellt die diagnostischen Ergebnisse bei Lymphknoten größer/gleich 1cm dar.

Tabelle 35: Diagnostische Ergebnisse bei Lymphknoten ≥ 1 cm

Biopsie bei Lymphknotengröße ≥ 1 cm	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
n=565	96,4%	97,9%	96,6%

Bei den Lymphknotengrößen (<1 cm oder ≥ 1 cm) konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,603$) hinsichtlich der diagnostischen Treffsicherheit ermittelt werden.

4.9.2. Maligne Erkrankungen

In folgendem Kapitel sind die malignen Erkrankungen nach ihrer Entität unterteilt. Für die einzelnen Entitäten erfolgte statische Berechnung der diagnostischen Treffsicherheit.

4.9.2.1. Solide Tumorerkrankungen

Tabelle 36: Darstellung von Testergebnissen bei soliden Tumorerkrankungen

Biopsie	Endgültige Diagnose		Sensitivität
	Maligne	Benigne	
n=359	n=359	-	
Maligne	335	-	93,3% (90,2 - 95,7)
Benigne	20	-	-
Inadäquat	4	-	-

Bei soliden Tumorerkrankungen wurden n=335 Punktionen als richtig positiv gewertet. Bei n=20 Punktionen wurde ein falsch negatives Ergebnis festgestellt. Die Sensitivität bei den soliden Tumorerkrankungen beträgt 93,3% [95% CI; 90,2 - 95,7] (Tabelle 36). In der folgenden Tabelle 37 ist die Sensitivität bei Tumorerkrankungen bei den Primär- und Rezidivdiagnosen dargestellt.

Tabelle 37: Ergebnisse bei soliden Tumorerkrankungen mit Vergleich von Primär- und Rezidivdiagnosen

Tumor- erkrankungen	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
Primärdiagnosen n=130	94,6 %	-	
Rezidivdiagnosen n=229	92,6 %	-	

4.9.2.2. Erkrankungen des lymphatischen Systems

Es wurden in n=298 Fällen Erkrankungen des lymphatischen Systems diagnostiziert. Insgesamt wurden in n=243 Fällen Non Hodgkin Lymphome, in n=53 Fällen Hodgkin Lymphome und in n=2 Fällen andere lymphoproliferative Erkrankungen diagnostiziert.

In der Gruppe der lymphatischen Erkrankungen waren die Punktionen in n=285 Fällen richtig positiv. Es gab n=9 Fälle mit falsch negativen Ergebnissen, sowie n=4 inadäquate Biopsieproben (Tabelle 38).

Tabelle 38: Darstellung von Testergebnissen bei Lymphomen

Biopsie	Endgültige Diagnose		Sensitivität
	Maligne	Benigne	
n=298	n=298	-	
Maligne	285	-	95,6% (92,7 - 97,7)
Benigne	9	-	-
Inadäquat	4	-	-

Die Sensitivität bei den Lymphomen beträgt 95,6% [95% CI; 92,7 - 97,7]. In der Tabelle 39 ist die Sensitivität bei den Primär- und Rezidivdiagnosen bei Lymphomen dargestellt.

Tabelle 39: Ergebnisse bei Lymphomen mit Vergleich von Primär- und Rezidivdiagnosen

Lymphome	Sensitivität	Spezifität	Treffericherheit
Primärdiagnosen n=121	95,0%	-	
Rezidivdiagnosen n=177	96,0%	-	

4.9.2.3. Non-Hodgkin-Lymphome

Bei insgesamt n=245 Punktionen mit diagnostiziertem Non-Hodgkin-Lymphom zeigte sich die Stanze bei n=238 erkrankten Patienten als richtig positiv, bei n=3 erkrankten Patienten fiel die Stanze falsch negativ aus (siehe Tabelle 40). Die Sensitivität in der Gruppe der Non Hodgkin-Lymphome beträgt 97,1% [95% CI; 94,2 - 98,8] (Tabelle 40).

Tabelle 40: Darstellung von Testergebnissen bei Non-Hodgkin-Lymphomen

Biopsie	Endgültige Diagnose		Sensitivität
	Maligne	Benigne	
n=245	n=245	-	
Maligne	238	-	97,1% (94,2 - 98,8)
Benigne	3	-	-
Inadäquat	4	-	-

Die weitere Differenzierung zwischen Primär Diagnosen und Rezidivdiagnosen bei der Diagnostik von Non-Hodgkin-Lymphomen zeigte sich eine Sensitivität von 96,3% bei den Primär Diagnosen und eine Sensitivität von 97,5% bei den Rezidivdiagnosen (Tabelle 41).

Tabelle 41: Ergebnisse bei Non-Hodgkin-Lymphomen im Vergleich von Primär- und Rezidivdiagnosen

Non-Hodgkin-Lymphome	Sensitivität	Spezifität	Treffer Sicherheit
Primär Diagnosen n=82	96,3%	-	
Rezidivdiagnosen n=163	97,5%	-	

4.9.2.4. Hodgkin-Lymphome

In n=53 Fällen wurde das Hodgkin-Lymphom diagnostiziert. Diese zeigten sich in n=47 durchgeführten Punktionen richtig positiv. Bei n=6 Punktionen fiel die Stanze trotz der Erkrankung negativ aus. Die Sensitivität beträgt in dem Fall 88,7% [95% CI; 77,0 – 95,7] (Tabelle 42).

Tabelle 42: Darstellung von Testergebnissen bei Hodgkin-Lymphomen

Biopsie	Endgültige Diagnose		Sensitivität
	Maligne	Benigne	
n=53	n=53	-	
Maligne	47	-	88,7% (77,0 – 95,7)
Benigne	6	-	-
Inadäquat	-	-	-

In der Erstdiagnose der Hodgkin-Lymphome zeigte sich eine Sensitivität von 92,3%. In der Diagnostik von Rezidiven zeigte sich eine Sensitivität von 78,6% (Tabelle 43).

Tabelle 43: Ergebnisse bei Hodgkin-Lymphomen im Vergleich von Primär- und Rezidivdiagnosen

Hodgkin-Lymphome	Sensitivität	Spezifität	Treffericherheit
Primärdiagnosen n=39	92,3%	-	
Rezidivdiagnosen n=14	78,6%	-	

4.9.3. Benigne Erkrankungen

In n=136 (17,2%) Fällen wurden benigne Erkrankungen diagnostiziert. Davon waren n=133 Punktionen richtig positiv und n=3 Punktionen waren für die histologische Diagnose inadäquat (Tabelle 44).

Tabelle 44: Darstellung von Testergebnissen bei benignen Erkrankungen

Biopsie	Endgültige Diagnose		Spezifität
	Maligne	Benigne	
n=136	-	n=136	
Maligne	-	-	-
Benigne	-	133	97,8% (93,7 – 99,5)
Inadäquat	-	3	-

Die Spezifität im Gesamtkollektiv aller benignen Erkrankungen beträgt 97,8% [95% CI; 93,7 – 99,5] (Tabelle 44).

4.9.4. Biopsie versus Exstirpation

In unserer Studie wurden neben einer Stanzbiopsie zusätzlich in n=85 (10,7%) Fällen die bereits punktierten Lymphknoten, aus erschwerenden diagnostischen Gründen, chirurgisch entnommen. In n=48 Fällen konnte die Diagnose einer malignen Erkrankung richtiggestellt werden. In n=8 Fällen zeigte sich die initiale Biopsie als benigne, letztendlich ergab jedoch die Lymphknotenexstirpation eine maligne Erkrankung. Benigne Erkrankungen konnten in n=23 Fällen bestätigt werden (Tabelle 45).

Tabelle 45: Darstellung von Ergebnissen bei Biopsie und Lymphknotenentnahme

Vergleich der Biopsie mit Exstirpation	Endgültige Diagnose		Sensitivität/ Spezifität
	Maligne	Benigne	
n=85	n=57	n=28	
Maligne	48	0	84,2% (72,1 – 92,5)
Benigne	8	23	82,1% (63,1 – 93,9)
Inadäquat	1	5	-

In den n=85 Fällen, in den zusätzlich zu einer Lymphknotenbiopsie eine chirurgische Lymphknotenentnahme durchgeführt wurde, beträgt in unserer Studie die Sensitivität 84,2% [95% CI; 72,1 – 92,5], die Spezifität 82,1% [95% CI; 63,1 – 93,9] und die diagnostische Treffsicherheit 83,5% [95% CI; 73,9 – 90,7] (Tabelle 46).

Tabelle 46: Darstellung der Ergebnisse im Vergleich der ultraschallgestützten Biopsie mit der chirurgischen Lymphknotenentnahme

Vergleich der Biopsie mit Exstirpation	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
n=85	84,2%	82,1%	83,5%

5. Diskussion

Eine ungeklärte Lymphadenopathie bedarf einer strukturierten diagnostischen Vorgehensweise. Nach Abschluss einer ausführlichen Anamnese und einer generalisierten klinischen Untersuchung folgt befundabhängig die weiterführende Diagnostik, welche sich aus klinischer und bildgebender Diagnostik zusammensetzt. Bei Verdacht auf eine Lymphomerkrankung stellt nach Empfehlung der ESMO (European Society for Medical Oncology) die chirurgische Lymphknotenexstirpation als Diagnostik Goldstandard in Europa dar (Eichenauer et al. 2018; Dreyling et al. 2017).

Inzwischen treten in die Empfehlungen der Leitlinien und der Studien auch weniger invasive Prozeduren, wie zum Beispiel eine ultraschallgestützte Lymphknotenbiopsie in Vordergrund. Diese erlaubt ebenfalls eine histologische Gewebstypisierung, jedoch ohne Einsatz der Chirurgie und der Anästhesie (Screaton et al. 2002; Ridder et al. 2005).

Vor allem die ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie mittels einer Grobnadel (Innendurchmesser >1 mm) wird als eine Methode der Wahl im Vergleich zu der Standardprozedur, der chirurgischen Lymphknotenentnahme, diskutiert und empfohlen (Pugliese et al. 2017; Screaton et al. 2002; Hu et al. 2013; He et al. 2015). Die ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie besitzt in retrospektiven Studien eine Sensitivität bis zu 98%, eine Spezifität von 100% und eine diagnostische Treffsicherheit zwischen 91,6 – 98,7% (Kim et al. 2007; Pedersen et al. 2013; Screaton et al. 2002). Sie erlaubt eine histologische Gewebstypisierung und wenn nötig können weitere Prozeduren wie immunhistologische Untersuchungen angeschlossen werden (Screaton et al. 2002). Stanzbiopsien werden in den Leitlinien der ESMO bis jetzt nur bei Lymphknoten empfohlen, die für eine chirurgische Lymphknotenentnahme erschwert zugänglich sind (Dreyling et al. 2017).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine retrospektive Auswertung von ultraschallgestützten Lymphknotenbiopsien mittels einer Vollstanzbiopsienadel bei ungeklärten Lymphadenopathien in $n=793$ Fällen. Dabei befasst sich die vorliegende Arbeit mit der diagnostischen Treffsicherheit der ultraschallgestützten Stanzbiopsien bei verschiedenen Grunderkrankungen.

5.1. Allgemeine Diskussion der vorliegenden Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich retrospektiv über einen Zeitraum von neun Jahren eine Zunahme der Anzahl der durchgeführten ultraschallgestützten Lymphknotenbiopsien. Im Jahre 2013 waren es mit $n=112$ durchgeführten Punktionen (14,1%) doppelt so viele Punktionen wie im Vergleich zum Jahr 2006 $n=55$ (6,9%). Johl et al. 2016 kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Die Kollegen analysierten retrospektiv zur Referenzbegutachtung eingesandte Proben von Stanzbiopsien und chirurgischen Lymphknotenentnahmen. In der retrospektiven Analyse präsentierte sich ein deutlicher Anstieg der eingesandten und ausgewerteten Proben zwischen 1992 und 2002 von 2,1% auf 20,3% (Johl et al. 2016). Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass die Bereitschaft zur minimalinvasiven Diagnostik in den letzten Jahren stetig zunahm.

In Bezug auf den demographischen Wandel mit einer älter werdenden Bevölkerung sowie mit dem zunehmenden Alter einhergehende Komorbiditäten sollten in der initialen Diagnostik von ungeklärten Lymphadenopathien nicht unbeachtet bleiben. In der vorliegenden Studie waren 70% der Patienten älter als 55 Jahre und das Durchschnittsalter lag bei 60 Jahren. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie von Johl et al. 2016 präsentiert, in der das durchschnittliche Alter der Patienten, die eine ultraschallgesteuerte Lymphknotenbiopsie erhielten bei 59,9 Jahren lag. Auch in der Studie von Strobel et al. 2015, in der 8 172 sonographisch gesteuerte Punktionen im abdominellen Bereich multizentrisch untersucht worden sind, lag das Durchschnittsalter bei 62,5 Jahren. Im Gegensatz dazu lag das Durchschnittsalter bei chirurgischen Lymphknotenexstirpationen in der Studie von Johl et al. 2016, in der Lymphknotenbiopsien und chirurgische Lymphknotenexstirpationen verglichen wurden, bei 52,3 Jahren (Johl et al. 2016). Insgesamt kann anhand der bereits durchgeführten Studien konstatiert werden, dass die minimalinvasive Diagnostik mit zunehmendem Alter durchaus präferiert wird da mit dem zunehmenden Alter die Häufigkeit der Erkrankungen ansteigt. Bei zahlreichen Vorerkrankungen steigt ebenfalls das Risiko der Durchführung eines operativen Eingriffes in einer Vollnarkose. Daher wird in den Leitlinien der ESMO (European Society for Medical Oncology) die ultraschallgestützte Lymphknotenbiopsie für Patienten reserviert werden, für die eine chirurgische

Lymphknotenentnahme mit einem deutlich erhöhten Risiko unter Vollnarkose einhergehen würde (Tilly et al. 2015).

Nicht nur das Alter und die Grunderkrankungen des Patienten spielen in der Auswahl der diagnostischen Methode eine Rolle, auch die Invasivität der Diagnostik sollte der Schwere der Erkrankung und den therapeutischen Konsequenzen angemessen sein. Von der ESMO wird die ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie nur in solchen Fällen empfohlen, die einer chirurgischen Lymphknotenentnahme schwer zugänglich sind (Dreyling et al. 2017).

In der vorliegenden Studie kam es in 1,4% zu punktionsbedingten Komplikationen (Hämorrhagie und Hämatome) ohne Therapiebedarf. Lediglich in einem Fall (0,1%) bedurfte es einer operativen Therapie. Strobel et al. 2015 zeigte in einer multizentrischen Studie mit 8.172 ultraschallgesteuerten Punktionen im abdominalen Bereich, hierunter waren 272 Lymphknotenpunktionen, eine Komplikationsrate von 0,43% (Blutungskomplikationen). In 0,05% kam es interventionsbedingt zu fatalen intraabdominalen Blutungen. Die Komplikationsrate von ultraschallgestützten Stanzbiopsien zeigt sich in retrospektiven Studien zwischen 0-8% (Kerviler et al. 2007; Larrinoa et al. 2007; Demharter et al. 2001; Huang et al. 2010) deutlich niedriger als im Vergleich zu einer chirurgischen Lymphknotenexstirpation mit einer Komplikationsrate von 1-34% (Mall et al. 2009; Simon et al. 2012; Torzewski 2016; Pugliese et al. 2017).

Die Methode unterliegt jedoch einer hohen Interobserver-Variabilität, diese korrespondiert mit der Erfahrung des Untersuchers in der Ultraschalldiagnostik. Die Stanzbiopsien wurden in der vorliegenden Studie durch einen Untersucher mit mehr als 30-jähriger Ultraschallerfahrung durchgeführt, sodass dieser Studie eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit und Übertragung auf andere Untersucher zugeschrieben werden kann. Strobel et al. 2015 kamen zu dem Ergebnis, dass Biopsien die durch unerfahrene Untersucher (<500 Punktionen vor der Durchführung der Studie) durchgeführt worden sind, mit etwas weniger Komplikationsraten einhergehen als bei erfahrenen Untersuchern (mehr als 500 Punktionen vor der Studie) (Strobel et al. 2015). Eine andere retrospektive Studie von Mueller et al. 2012, in der ultraschallgestützte Leberbiopsien untersucht wurden, kam zu einem ähnlichen Ergebnis (Mueller et al. 2012). Die Komplikationsrate bei Untersuchern mit weniger 150 Punktionen war mit 0,7% deutlich niedriger als

bei Untersuchern mit mehr als 150 Punktionen. Die Komplikationsrate war hier bei erfahrenen Untersuchern um 2,7-fach höher als bei unerfahrenen Untersuchern (Mueller et al. 2012). Nichtsdestotrotz sollten die Erfahrungen des Untersuchers nicht außer Acht gelassen werden. Strobel et al. 2015 und Mueller et al. 2012 vermuten, dass die erhöhte Komplikationsrate bei erfahrenen Untersuchern mit dem Faktor einhergeht, dass risikoreiche und komplizierte Eingriffe letztendlich von erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden und damit das Komplikationsrisiko deutlich höher als bei unerfahrenen Untersuchern ist (Mueller et al. 2012; Strobel et al. 2015). Pugliese et al. 2017 verglich ultraschallgestützte Lymphknotenbiopsien mit der chirurgischen Lymphknotenentnahme. Die Biopsien wurden von Untersuchern mit >10 Jahren interventioneller Erfahrung durchgeführt. Es konnten deutlich weniger Komplikationen im Vergleich zur chirurgischen Intervention festgestellt werden (Pugliese et al. 2017). Insgesamt ist die Reproduzierbarkeit dieser Methode nicht einfach auf jeden Untersucher übertragbar und somit stark untersucherabhängig.

Ein weiteres Problem stellt die ausreichende Materialgewinnung durch diese Methode dar. In 1,4% der Fälle konnte in der vorliegenden Studie keine adäquate Biopsieprobe für eine histopathologische Untersuchung gewonnen werden und in 12,9% musste eine weiterführende Diagnostik mittels einer erneuten Biopsie oder einer chirurgischen Lymphknotenexstirpation erfolgen. Johl et al. 2016 berichten von 8,3% der Fälle (von n=229), bei denen keine definitive histopathologische Diagnose gestellt werden konnte und in denen weiterführende Diagnostik angeschlossen werden musste (Johl et al. 2016). Letztendlich hängt die Methode sehr stark von Qualität des durch die Stanzbiopsie gewonnen Materials zusammen. Nicht nur das avitale, nekrotische Gewebe, aber auch die unzureichende oder fragmentierte Menge an Material schränken diese Methode in ihrer diagnostischen Treffsicherheit ein. Dies stellt die Kollegen in pathologischen Instituten vor eine besondere Herausforderung. Die vitalen Areale können mit Hilfe von Power-Doppler-Untersuchung ausfindig gemacht werden (Pugliese et al. 2017). Nach der Biopsie sollte eine visuelle Betrachtung des Biopsats erfolgen, dies kann zur wichtigen Abschätzung der Qualität des Materials für die histopathologische Untersuchung führen und gegebenenfalls kann direkt eine erneute Biopsiedurchführung angeschlossen werden, wenn das Material visuell unzureichend

erscheint. Sodass bereits vorab dem Patienten eine weiterführende Diagnostik erspart bleiben kann.

Die Vorteile einer ultraschallgestützten Lymphknotenbiopsie liegen insbesondere in der schnelleren Verfügbarkeit ohne die Notwendigkeit weiterer Fachdisziplinen wie Anästhesie und Chirurgie und damit eine hohe Kosteneffizienz. Pugliese et al. 2017 postulierte, dass die Kosten für eine chirurgische Lymphknotenexstirpation um das 25-fache höher wären als für eine ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie (Pugliese et al. 2017). Zum ähnlichen Ergebnis kam Lachar et al. 2007, in der Studie wurden Einsparungen um mehr als 75% im Vergleich zu einer chirurgischen Lymphknotenentfernung postuliert (Lachar et al. 2007).

5.2. Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

In den anschließenden Kapiteln werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen der bereits veröffentlichten Studien verglichen. Es werden darüber hinaus Gemeinsamkeit sowie Unterschiede in den jeweiligen Studien-durchführungen erläutert und diskutiert.

5.2.1. Vergleich der Ergebnisse im Gesamtkollektiv

In der vorliegenden Arbeit ist die inadäquate Materialgewinnung durch Stanzpunktionen, die keine histopathologische Ergebnisse aus verschiedenen Gründen hervorbrachten, aus der statischen Auswertung nicht ausgeschlossen worden. Sie wurden für die statische Berechnung in die Gruppe von falsch-negativen (FN) Ergebnissen eingeordnet, da diese per Definition keine diagnostischen Ergebnisse liefern konnten. Hiermit wurde die falsch-negative Rate der Methode in unserer Berechnung erhöht und wirkt sich negativ auf die diagnostische Treffsicherheit des durchgeführten Tests aus. Diese statische Vorgehensweise widerspiegelt jedoch die reale diagnostische Wertigkeit der Methode in der alltäglichen klinischen Anwendung.

Screaton et al. 2002 berichten in Ihrer Studie von einer diagnostischen Treffsicherheit von 90%, wenn ebenfalls die inadäquate Materialgewinnung oder die nicht eindeutige Diagnosen als falsch-negativ, oder falsch-positiv bewertet werden und letztendlich aus der statischen Auswertung nicht ausgeschlossen werden (Screaton et al. 2002). In der Studie von Kim et al. 2007 beträgt die diagnostische Treffsicherheit 93,5% bei Einschluss von inadäquater Materialgewinnung, die als falsch-negative Diagnose galt (Kim et al. 2007).

Dieses Ergebnis kommt der diagnostischen Treffsicherheit unserer Studie sehr nahe. Mit einer deutlich höheren Zahl an Biopsien ($n=793$) im Vergleich zu den vorgestellten Studien ($n=260$ und $n=155$) haben wir in der vorliegenden Studie eine diagnostische Treffsicherheit von 95,0% ermitteln können. In Mehrheit der retrospektiven (Tabelle 47) wurde die inadäquate Materialgewinnung aus der statischen Berechnung ausgeschlossen. Die diagnostische Treffsicherheit präsentiert sich daher im Vergleich zu der vorliegenden Studie etwas höher (95% vs. 98,5 – 99,3 %) (Tabelle 47).

Sowohl in der Primär- als auch in Rezidivdiagnostik zeigt sich die Sensitivität annähernd gleich, sodass aufgrund der hohen Treffsicherheit und der hohen Sensitivität die ultraschallgestützte Lymphknotenbiopsie in der Diagnostik von ungeklärten Lymphadenopathien zur Sicherung der Diagnose grundsätzlich eingesetzt werden kann. In nachfolgender Tabelle 47 sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie vergleichender Studien im Gesamtkollektiv bezüglich aller Diagnosen dargestellt.

Tabelle 47: Studienvergleich der diagnostischen Treffsicherheit von Stanzbiopsien in Gesamtkollektiv

Studie	Fallzahl	Technik	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
Vorliegende Studie	n=793	BioPince® Vollschnitt-Biopsieinstrument 18G	94,4% Primär-diagnosen: 94,8% Rezidiv-diagnosen: 94,3%	97,8% Primär-diagnosen: 97,4% Rezidiv-diagnosen: 98,3%	95,0% Primär-diagnosen: 95,4% Rezidiv-diagnosen: 94,6%
Pugliese et al. 2017	n=185	Biomol® Menghini Typ 16G	98,8%		
Pedersen et al. 2013	n=140	Tru-Cut System 14G (non-advancing)			98,5%
Ridder et al. 2008	n=307	Bard®- Magnum-System 12-16G	98,9%	100%	99,2%
Kim et al. 2007	n=155	Pro-Mag 2.2 16G und Steri-cut 16G	96,8%	100%	99,3% Einschluss von inadäquater Materialgewinnung: 93,5%
Screaton et al. 2002	n=260	Temno™ System 16-18G	98,1% Primärdiagnosen: 98,9% Rezidiv-diagnosen: 96,8%	100% Primärdiagnosen: 100% Rezidiv-diagnosen: 100%	98,7% Einschluss von inadäquater Materialgewinnung: 90,0% Primär-diagnosen: 99,4% Rezidiv-diagnosen: 97,4%

5.2.2. Ergebnisse der Stanzbiopsie bei soliden Tumorerkrankungen

In der primären Karzinomdiagnostik spielt die Lymphknotenbiopsie eine untergeordnete Rolle. In den Leitlinie der europäischen Gesellschaft für die medizinische Onkologie (ESMO) wird im Rahmen eines präzisen Stagings beim Melanom im Frühstadium die Biopsie des Wächterlymphknotens empfohlen (Dummer et al. 2015). Ebenfalls für Mammakarzinom ist im Rahmen eines Stagings bei auffälligem Lymphknoten die ultraschallgesteuerte Biopsie empfohlen (Senkus et al. 2015).

Letztendlich ist die Vorgehensweise bei Lymphknotenmetastasen von der Entität des Primärtumors sowie von der Lokalisation abhängig und richtet sich nach dem jeweiligen Stadium der Grunderkrankung.

In der vorliegenden Studie zeigte sich für solide Tumorerkrankungen eine Sensitivität von 93,3%, diese deckt sich mit den Ergebnissen von Pedersen et al. 2013. In der vorliegenden Studie betrug in der Diagnostik der Primärtumore die Sensitivität 94,6% und in der Diagnostik bei bereits vorbekannten malignen Erkrankungen 92,6% (siehe Tabelle 48).

Die ultraschallgestützte Biopsie eignet sich somit auch zur Detektion von soliden Tumorerkrankung bei einer nicht vorbekannten malignen Grunderkrankung.

Tabelle 48: Studienvergleich bezüglich der diagnostischen Treffsicherheit in der Karzinomdiagnostik

Studie	Fallzahl	Technik	Sensitivität
Vorliegende Studie	N=359	BioPince® Vollschnitt-Biopsieinstrument 16-18G	93,3%
Pedersen et al. 2013	N=40	Tru-Cut System 14G (non-advancing)	93,9%

5.2.3. Ergebnisse der Stanzbiopsie bei hämatoonkologischen Erkrankungen

Zahlreiche Autoren setzten sich bereits mit der Diagnostik der Stanzbiopsie bei Lymphomen in verschiedenen Studien auseinander. In der Diagnostik der hämatoonkologischen Erkrankungen liegt die Herausforderung vor allem in der ausreichenden Menge an histologischem Material für die anschließende histologische Untersuchung. Zunehmend werden minimalinvasive Vorgehensweisen diskutiert und in Studien verglichen.

Demharter et al. 2007 konstatierten, dass sich Lymphome mit einer Stanzbiopsie zuverlässig nachweisen und klassifizieren lassen, wenn vorzugsweise fünf Zylinder gewonnen werden (Demharter et al. 2007). Laut He et al. 2015 könnte das Minimum von drei Stanzen einen positiven Effekt auf die Diagnostik von Lymphomen haben (He et al. 2015). In beiden Studien ergab sich im Schnitt eine Sensitivität von 95%. In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls eine Sensitivität von 95,6% in der Diagnostik der Lymphome erreicht werden. Diese konnte ohne Vorgaben für die Menge an gewonnenen Stanzbiopsien aus einem Lymphknoten erreicht werden. Das heißt dass eine gewisse Anzahl an Biopsien aus dem gleichen Lymphknoten die Wahrscheinlichkeit auf aussagekräftiges Biopsiematerial erhöhen kann, diese jedoch nicht zwingend notwendig sind. Zumindest sollte eine visuelle Beurteilung des gewonnenen Materials nach der Biopsieentnahme erfolgen und falls diese unzureichend oder sehr deformiert erscheinen sollte, dann sollte anschließend eine erneute Materialgewinnung in derselben Sitzung erfolgen.

Eine zusätzliche bildgebende Unterstützung, zum Beispiel mit Hilfe von Power-Doppler-Modus auf dem Ultraschallgerät, kann der Darstellung von hypervaskularisierten Arealen dienen und kann zur Abschätzung der vitalen bzw. der avitalen Areale eines Lymphknotens für eine adäquate Materialgewinnung behilflich sein (Steinkamp et al. 2002). In der Studie von Pugliese et al. 2017 wurde der Power-Doppler-Modus zu dem B-Bild-Modus hinzugezogen, hierdurch konnte eine Sensitivität von 98,7% erreicht werden (Pugliese et al. 2017).

Die Sensitivität zur Erkennung von Lymphomen in den durchgeführten Studien beträgt zwischen 93,7-96,4%. Diagnostische Treffsicherheit beträgt zwischen 88,2-98,3% (siehe Tabelle 49).

Tabelle 49: Studienvergleich bezüglich der diagnostischen Treffsicherheit von Lymphomen

Studie	Fallzahl	Technik	Sensitivität	Spezifität	Treffsicherheit
Vorliegende Studie	n=298	BioPince® Vollschnitt-Biopsieinstrument 16-18G	95,6% Primärdiagnostik: 95,0%	-	-
Pedersen et al. 2013	n=58	Tru-Cut System 14G (non-advancing)	96,4% Primärdiagnostik: 95,3%	100% Primärdiagnostik: 100%	97,8% Primärdiagnostik: 97,5%
Screaton et al. 2002	n=70	Temno™-System 16-18G	94,3%	100%	95,2%
Kim et al. 2007	n=16	Pro-Mag 2.2 16G und Stericut 16G	93,7%	100%	98,3%
Larrinoa et al. 2007	n=102	BioPince® 18-Gauge			88,2%
Demharter et al. 2007	n=64	Tru-Cut-Nadel 14-18G mit Bard® Magnum® Biopsiegerät	95%		
He et al. 2015	n=110	14 und 16G Nadeln mit Bard® Magnum® Biopsiegerät	95,4%		
Pugliese et al. 2017	n=126	16G Menghini Nadel Biomol®	98,7%		

Eine besondere Herausforderung, in der Diagnostik von Lymphomen, stellt die Diagnostik von Hodgkin-Lymphomen dar. In den Leitlinien wird zur Diagnostik der Hodgkin Lymphome die Entnahme des gesamten Lymphknotens empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft

e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) 2018). Laut der europäischen Gesellschaft für onkologische Erkrankungen (ESMO) sollte die Klassifikation der Hodgkin-Lymphome an einer Lymphknotenentnahme oder einem ausreichend großen histologischen Material erfolgen (Eichenauer et al. 2018).

Tabelle 50: Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit bei NHL und HL (NHL=Non-Hodgkin-Lymphome, HL= Hodgkin-Lymphome)

Studie	Fallzahl	Technik	Diagnostische Treffsicherheit NHL	Diagnostische Treffsicherheit HL
Vorliegende Studie	N=298	BioPince® Vollschnitt-Biopsieinstrument 16-18G	97,2%	88,7%
Pedersen et al. 2013	N=58	Tru-Cut System 14G (non-advancing)	98,7%	98,0%
Larrinoa et al. 2007	N=102	BioPince® 18-Gauge		73,4%
Demharter et al. 2007	N=64	Tru-Cut-Nadel 14-18G mit Bard® Magnum® Biopsiegerät	94,0%	100%

In den durchgeführten retrospektiven Studien bewegt sich die diagnostische Treffsicherheit für Hodgkin-Lymphome, die mit Hilfe von ultraschallgestützten Stanzbiopsien diagnostiziert wurden, zwischen 73,4-100% (s. Tabelle 50). Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen bei der Diagnose von Hodgkin-Lymphomen könnte einmal an der Anzahl der Stanzbiopsien erklärt werden, die aus einem einzelnen Lymphknoten gewonnen wurden. In der Studie von Demharter et al. 2007 wurden mindestens fünf Stanzzyylinder aus jedem punktierten Lymphknoten entnommen. Hier konnte eine diagnostische Treffsicherheit von 100% erreicht werden. Larrinoa et al. 2007 entnahmen zwar vier bis fünf Stenzen aus den punktierten Lymphknoten, erreichten lediglich eine diagnostische Treffsicherheit von 73,4%. In der vorliegenden Studie konnte trotz Entnahme, in der Regeln von nur einem Stanzzyylinder, eine Treffsicherheit von 88,7% bei der Diagnostik von Hodgkin-Lymphomen erreicht werden.

In der Diagnosesicherung von Hodgkin-Lymphomen ist das Vorhandensein von Reed-Sternberg-Zellen essenziell. Die Zellen machen jedoch nur einen sehr kleinen Anteil (oft unter 1%) des zellulären Infiltrates im Lymphomgewebe aus (Küppers et al. 2003). Die Schwierigkeit in der Diagnostik von Hodgkin-Lymphomen liegt daher vor allem in der Gewinnung von beweisenden Reed-Sternberg-Zellen in der histopathologischen Untersuchung aufgrund des geringen prozentualen Anteiles. Durch eine Entnahme von mehreren Stanzzyylinder aus verschiedenen Arealen des Lymphknotens könnte die Wahrscheinlichkeit des Vorkommens von Reed-Sternberg-Zellen im Biopsiematerial erhöht werden, sodass bei Verdacht auf ein Hodgkin-Lymphom bereits mehrere Stanzzyylinder aus dem auffälligen Lymphknoten gewonnen werden sollten.

5.2.4. Lymphknotenbiopsie im Vergleich zu Exstirpation

Pugliese et al. 2017 konstatierten in ihrer Studie, in der randomisiert eine Ultraschallgestützte Stanzbiopsie mit der chirurgischen Lymphknotenexstirpation verglichen wurde, dass die mit Hilfe von Power-Doppler-Modus durchgeführte Stanzbiopsie eine Sensitivität von 98,7% für die Erkennung von Lymphomen beträgt. Verglichen mit der Sensitivität der chirurgischen Lymphknotenexstirpation, die in der Studie 88,7% beträgt, sei die Stanzbiopsie in der Treffsichersicherheit der offenen chirurgischen Lymphknotenentnahme deutlich überlegen. In dieser Studie wurde jedoch nicht direkt die histopathologische Diagnose des Biopats mit der histopathologischen Diagnose des exstirpierten Lymphknotens verglichen. Es wurden randomisiert zwei Patientengruppen gebildet. Eine Standardgruppe, die sich Lymphknotenentnahme mit n=187 Fällen einer chirurgischen unterzog und eine ultraschallgesteuerte Stanzbiopsiegruppe mit n=189 Fällen. Es muss beanstandet werden, dass vor der Durchführung der jeweiligen Diagnostik die jeweiligen Gruppen ungleich voruntersucht worden sind. Die Stanzbiopsiegruppe erhielt eine Power-Doppler-Ultraschall Untersuchung des jeweiligen Lymphknotens und die Standardgruppe erhielt eine konventionelle Untersuchung mit Ultraschall ohne Power-Doppler-Untersuchung (Pugliese et al. 2017). Dies könnte aufgrund der sorgfältigen Vorauswahl zur niedrigeren Sensitivität des

Standardverfahrens geführt haben, wenn in der Stanzbiopsiegruppe die Auswahl des zu punktierenden Lymphknotens mit Durchblutungsmuster mit Hilfe von Power-Doppler-Technik ausgewählt wurde.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse muss genauso kritisch betrachtet werden. Es ist fraglich, inwiefern die histopathologische Diagnose der jeweiligen Prozeduren der verschiedenen Lymphknoten miteinander verglichen werden kann, denn aus der Studie geht nicht hervor inwieweit die histopathologischen Diagnosen stimmten. Nur negative Ergebnisse hinsichtlich der Malignität wurden nachuntersucht und es erfolgte in auffälligen Fällen gegebenenfalls eine Nachpunktion oder eine weitere chirurgische Intervention. Eine vergleichende Studie, in der der punktierte Lymphknoten innerhalb einer kurzen Zeit chirurgisch entnommen werden würde, würde in diesem Fall eine genauere Vergleichbarkeit bieten. Somit könnte die histologische Diagnose der Punktion direkt mit der histologischen Diagnose der chirurgischen Entnahme abgeglichen werden und die diagnostische Treffsicherheit könnte somit adäquat festgestellt werden.

He et al. 2015 verglichen ebenfalls eine ultraschallgesteuerte Lymphknotenbiopsie mit einer chirurgischen Lymphknotenentnahme. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in beiden Gruppen in der Diagnostik von Lymphomerkran- kungen festgestellt werden. Allerdings wurden in den durchgeführten Stanzbiopsien, anders als in der vorliegenden Studie, mindestens drei Stanzzyylinder gewonnen (He et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit wurden neben der ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie in n=85 (10,7%) Fällen die bereits punktierten Lymphknoten chirurgisch entnommen. Die Mehrheit der chirurgisch entnommenen Lymphknoten wurde aus diagnostischen Gründen entnommen, das heißt, dass das Material der ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie in den Fällen für eine histopathologische Diagnose nicht ausreichend oder unsicher war. In n=18 (21,2%) Fällen traten Differenzen zwischen den histopathologischen Verdachtsdiagnosen der Stanzbiopsie und der histopathologischen Ergebnisse der Lymphknoten mittels chirurgischer Entnahme auf.

Eine mögliche Erklärung für die hohe Differenz zwischen dem Standardverfahren und der Stanzbiopsie könnte an den bereits vorselektierten erschwerten Stanzbiopsien, die keine eindeutige histopathologische Diagnosestellung erbrachten, liegen. Somit wurde nur ein Teil der Stanzbiopsien, die diagnostischen Schwierigkeiten aufwiesen, mit den Ergebnissen der chirurgischen Lymphknotenentnahme verglichen. Diese Vorgehensweise verzerrt das Ergebnis und spiegelt somit nur ein bestimmtes Kollektiv der Gesamtfälle dar. In der vorliegenden retrospektiven Studie muss zudem beachtet werden, dass der punktierte Lymphknoten nicht direkt im Anschluss an die Stanzbiopsie entnommen worden ist, sondern erst einige Tage bis sogar Monate später.

Um eine repräsentative diagnostische Wertigkeit der ultraschallgestützten Stanzbiopsie erhalten zu können, müsste ein prospektiver Vergleich zwischen einer Stanzbiopsie und einer direkten, anschließenden chirurgischen Exstirpation des punktierten Lymphknotens erfolgen.

5.3. Interpretation der Ergebnisse

In dieser Studie mit $n=793$ Fällen konnte für das Gesamtkollektiv eine Sensitivität von 94,5%, eine Spezifität von 97,8% sowie eine diagnostische Treffsicherheit von 95,0% für die ultraschallgestützte Biopsie ermittelt werden.

Eine adäquate Materialprobe, die eine histopathologische Diagnose ermöglichte, konnte in $n=782$ Fällen entnommen werden. Somit zeigte sich in dieser Studie mit 98,6% eine hohe Ausbeute des gewonnenen Materials durch die ultraschallgestützte Stanzbiopsie.

In nur insgesamt $n=17$ (2,1%) Fällen erfolgte aufgrund von nicht eindeutigen Ergebnissen in der histopathologischen Untersuchung oder aufgrund von inadäquater Initialbiopsie eine erneute histopathologische Gewebeentnahme (Rebiopsie). Hier konnte in $n=9$ Fällen (9/17) die Diagnose der Initialbiopsie bestätigt werden und nach der Rebiopsie stimmte in $n=15$ (15/17) Fällen die histopathologische Diagnose mit der endgültigen Diagnose überein, sodass hier in 88,2% der Fälle eine chirurgische Exstirpation vermieden werden konnte.

Aus verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Gründen oder aufgrund eines inadäquaten Materials in der Initialbiopsie erfolgte in $n=85$ (10,7%) Fällen eine zusätzliche chirurgische Lymphknotenentnahme des bereits punktierten Lymphknotens. Diskrepante histopathologische Befunde zwischen Biopsie und Lymphknotenexstirpation konnten in 18 von 85 Fällen detektiert werden. Die chirurgische Lymphknotenentnahme erfolgte bei schwierigen klinischen Fällen mit nicht korrelierenden Befunden in den initialen histopathologischen Befunden und den klinischen Verläufen der Patienten, sodass von erschwerten Bedingungen ausgegangen werden kann. Im Vergleich zwischen der Initialbiopsie und der anschließenden chirurgischen Lymphknotenentnahme ergab sich eine Sensitivität von 84,2% und eine Spezifität von 82,1% mit einer diagnostischen Treffsicherheit von 83,5%. Die chirurgische Lymphknotenentnahme erfolgte jedoch nicht direkt anschließend an die ultraschallgestützte Stanzbiopsie, sondern erst mehrere Tage bis Monate später, sodass ein direkter Vergleich beider Methoden nicht erfolgte ist. Ob tatsächlich der gleiche Lymphknoten chirurgisch entnommen wurde, der in derselben Lokalisation auch punktiert wurde, kann nicht eindeutig angenommen werden.

Die vorliegende Studie weist zudem mehrere Limitationen auf. Zum einen basiert die Studie auf einer unizentrischen und retrospektiven Erhebung der Daten, die in einem spezialisierten Zentrum für Ultraschalldiagnostik erhoben wurden. Die Durchführung der Stanzbiopsien wurde einem erfahrenen Untersucher mit mehr als 30 Jahre Erfahrung in der Ultraschalldiagnostik überlassen. Aus dem Grund ist die allgemeingültige Übertragung der diagnostischen Treffsicherheit auf unerfahrene Untersucher eingeschränkt.

In Zusammenschau der erhobenen Ergebnisse, insbesondere bei Betrachtung der Fälle, die keine weiteren diagnostische Maßnahmen benötigten ($n=691$) und die initiale Diagnose in der weiterführenden Diagnostik bestätigt werden konnte ($n=75$), ergibt sich eine korrekte Diagnosestellung in $n=766$ von $n=793$ Fällen und somit eine korrekte Diagnosestellung in 96,6% der Fälle in der Gesamtstudie. Somit kann die ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie als minimalinvasive, kosten- und zeitsparende Prozedur in der Initialdiagnostik von ungeklärter Lymphknotenvergrößerung statt einer chirurgischen Lymphknotenentnahme empfohlen werden.

Eine endgültige klinische Aussagekraft sollte von einer prospektiven Studie mit einer Lymphknotenbiopsie und einer anschließenden Exstirpation des biopsierten Lymphknotens geklärt werden.

6. Zusammenfassung

Der Goldstandard bei persistierender Lymphknotenvergrößerung ist eine chirurgische Lymphknotenexstirpation. Diese ist jedoch aufgrund des perioperativen Managements sehr Kosten-, Zeit- und Personalintensiv und kann größere Komplikationsraten für den Patienten bedingen. Eine deutlich schnellere, kosteneffizientere und patientenfreundlichere Methode bietet die ultraschallgesteuerte Lymphknotenstanzbiopsie. Richtig angewandt bietet diese minimalinvasive klinische Methode eine sichere und risikoarme Gewinnung von Gewebeproben aus sonographisch auffälligen und für die ultraschallgesteuerte Punktion zugängliche Lymphknoten.

In der vorliegenden Studie wurden in einem Zeitraum von über neun Jahren $n=793$ Patientenfälle mit einer persistierenden, ungeklärten Lymphadenopathie eingeschlossen. In allen Fällen wurden einer ultraschallgestützten Stanzbiopsie durchgeführt. Retrospektiv erfolgte in jedem einzelnen Patientenfall die Dokumentation des sonographischen Befundes, der histopathologischen Ergebnisse sowie der endgültigen klinischen Diagnose.

Anhand der histopathologischen und der klinischen Diagnose aus dem endgültigen Arztbrief wurde die diagnostische Treffsicherheit der ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie retrospektiv analysiert.

Insgesamt konnte in 98,6% der Fälle eine adäquate Stanzbiopsie für eine histologische Beurteilung gewonnen werden. Obwohl in 12,9% eine weiterführende diagnostische Prozedur mittels einer Rebiopsie oder einer chirurgischen Lymphknotenexstirpation durchgeführt wurde, konnte in dieser Studie eine hohe diagnostische Treffsicherheit von 95,0% ermittelt werden. In der Subgruppenanalyse der Lymphomerkrankungen konnte eine diagnostische Treffsicherheit von 95,6% erreicht werden.

Zusammenfassend konnte bei Betrachtung aller Daten in $n=766$ von $n=793$ (96,6%) Fällen die korrekte Diagnose anhand der ultraschallgesteuerten Stanzbiopsie gestellt werden.

Im Gesamtkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Primär- und Rezidivdiagnosen ($p=0,599$) hinsichtlich der diagnostischen Treffsicherheit ermittelt werden. Auch bezüglich der Lymphknotenlokalisation (peripher vs. abdominal) ($p=0,507$) sowie in der Lymphknotengröße ($<1\text{cm}$ oder $\geq 1\text{cm}$) ($p=0,603$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Gewisse Schwächen zeigte die ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie in der Diagnostik der Hodgkin-Lymphome. Hier konnte lediglich eine Sensitivität von 88,7% erreicht werden. Durch mehrere Stanzbiopsie aus dem einzelnen Lymphknoten könnte sie jedoch erhöht werden.

Da die sonographisch gesteuerte Lymphknotenbiopsie einer hohen Interobserver-Variabilität unterliegt, sollten Untersucher mit klinischer Erfahrung und Kenntnissen in der Ultraschalldiagnostik sowie in der Handhabung der Biopsieinstrumenten eingesetzt werden, um eine hohe diagnostische Treffsicherheit gewährleisten zu können.

Insgesamt kann anhand der großen Fallzahl demonstriert werden, dass eine ultraschallgestützte Lymphknotenbiopsie, die durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt wird, eine hohe diagnostische Treffsicherheit in der histologischen Aufarbeitung der gewonnenen Proben gewährleisten kann. Durch die geringe Invasivität und Komplikationsrate, sowie der schnellen Verfügbarkeit durch den geringen personellen und räumlichen Aufwand kann die ultraschallgestützte Lymphknotenbiopsie in der initialen Diagnostik von ungeklärten Lymphadenopathien empfohlen werden.

7. Summary

The gold standard for persistent lymph node enlargement is surgical lymph node extirpation. However, due to perioperative management, this method is very cost-, time- and personnel-intensive. An alternative method with a significantly faster solution and patient-friendly is the ultrasound-controlled lymph node biopsy. Properly applied, this minimally invasive clinical method offers a safe and low-risk extraction of tissue samples from sonographically conspicuous lymph nodes accessible for ultrasound-controlled puncture.

In the present study, $n=793$ patient cases with persistent, unexplained lymphadenopathy were included over a period of more than nine years. All these cases were subjected to an ultrasound-controlled biopsy. In each patient case there was a documentation of the sonographic findings, histopathological results and the final diagnosis (as documented in the letter of discharge). Based on the histopathological results and the final diagnosis the data were analyzed regarding diagnostic accuracy.

Overall, an adequate biopsy for a histological assessment was obtained in 98.6% of the cases. Although a further diagnostic procedure was performed in 12.9% by means of a rebiopsy or a surgical lymph node extirpation, a high diagnostic accuracy of 95.0% was found in this study. Diagnostic accuracy of 95.6% was also achieved in the diagnosis of lymphoma diseases.

In summary, when looking at all data in $n=766$ cases of $n=793$ cases (96.6%) a correct diagnosis could be determined on the basis by ultrasound-controlled biopsy.

There was no significant difference in the diagnostic accuracy between primary diagnoses and recurrent diagnoses ($p=0.599$). In addition, no significant difference could be found in the localization of the lymph nodes (peripheral vs. abdominal) ($p=0.507$) and in the lymph node size ($<1\text{cm}$ or $\geq 1\text{cm}$) ($p=0.603$).

The ultrasound-controlled biopsy shows in the diagnosis of Hodgkin lymphomas certain weaknesses in the present study. Only a sensitivity of 88.7% could be

determined. It could be increased by a higher number of punch biopsy from the individual lymph node.

Since the method is subject of a high interobserver variability based on clinical experience. The investigating executors should have clinical experience, the knowledge in ultrasound diagnostics and also the handling of biopsy instruments to ensure a high diagnostic accuracy.

Overall it can be demonstrated on the basis of the large amount of cases in the present study that an ultrasound-controlled lymph node biopsy, which is carried out by an experienced investigator, can be ensured with a high diagnostic accuracy in the histological processing of the obtained samples. Due to the low invasiveness with a low complication rate as well as the rapid availability due to low personnel and spatial effort the ultrasound-controlled lymph node biopsy can be recommended in the primary diagnosis of unexplained lymphadenopathies.

8. Literaturverzeichnis

Ahuja, A. T.; Ying, M. (2005): Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. In: *AJR. American journal of roentgenology* 184 (5), S. 1691–1699. DOI: 10.2214/ajr.184.5.01841691.

Ahuja, A. T.; Ying, M.; Ho, S. Y.; Antonio, G.; Lee, Y. P.; King, A. D.; Wong, K. T. (2008): Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. In: *Cancer Imaging* 8, S. 48–56. DOI: 10.1102/1470-7330.2008.0006.

Ballo, M. S.; Sneige, N. (1996): Can core needle biopsy replace fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of palpable breast carcinoma. A comparative study of 124 women. In: *Cancer* 78 (4), S. 773–777. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960815)78:4<773::AID-CNCR13>3.0.CO;2-S.

Bazemore, A.; Smucker, D. R. (2002): Lymphadenopathy and Malignancy. In: *AFP* 66 (11), S. 2103. Online verfügbar unter <https://www.aafp.org/afp/2002/1201/p2103.pdf>.

Bender, R.; Lange, S. (2007): Die Vierfeldertafel. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 132 Suppl 1, e12-4. DOI: 10.1055/s-2007-959029.

Berner, A.; Lund-Iversen, M.; Nesland, J. M. (2011): Fine needle aspirations in oncology. In: *Arkiv patalogii* 73 (4), S. 21–26.

Buske, C.; Hutchings, M.; Ladetto, M.; Goede, V.; Mey, U.; Soubeyran, P. et al. (2017): ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma. General perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, mdx413-mdx413. DOI: 10.1093/annonc/mdx413.

Chun-Nan Chen, T.-L. (2014): Application of Ultrasound-guided Core Biopsy in Head and Neck. In: *Journal of Medical Ultrasound* 22 (3), S. 133–139. DOI: 10.1016/j.jmu.2014.05.002.

Claviez, A. (2012): Lymphknotenvergrößerung. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Unter Mitarbeit von Hans-Jürgen Laws,

Tim Niehues, Ulrich Kaiser, Horst Schrotten, Volker Schuster. Hg. v. awmf on-line. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-020l_S1_Lymphknotenvergr%C3%B6%C3%9Ferung_2012-05-abgelaufen.pdf.

Demharter, J.; Müller, P.; Wagner, T.; Schlimok, G.; Haude, K.; Bohndorf, K. (2001): Percutaneous core-needle biopsy of enlarged lymph nodes in the diagnosis and subclassification of malignant lymphomas. In: *European radiology* 11 (2), S. 276–283. DOI: 10.1007/s003300000540.

Demharter, J.; Neukirchen, S.; Wagner, T.; Schlimok, G.; Bohndorf, K.; Kirchhof, K. (2007): Do ultrasound-guided core needle biopsies of lymph nodes allow for subclassification of malignant lymphomas? In: *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 179 (4), S. 396–400. DOI: 10.1055/s-2007-962917.

Diederich, S.; Padge, B.; Vossas, U.; Hake, R.; Eidt, S. (2006): Application of a single needle type for all image-guided biopsies. Results of 100 consecutive core biopsies in various organs using a novel tri-axial, end-cut needle. In: *Cancer Imaging* 6 (1), S. 43–50. DOI: 10.1102/1470-7330.2006.0008.

Dreyling, M.; Geisler, C.; Hermine, O.; Kluin-Nelemans, H. C.; Le Gouill, S.; Rule, S. et al. (2014): Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 25 Suppl 3, iii83-92. DOI: 10.1093/annonc/mdu264.

Dreyling, M.; Ghielmini, M.; Rule, S.; Salles, G.; Vitolo, U.; Ladetto, M. (2017): Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (12), S. 3109. DOI: 10.1093/annonc/mdx020.

Dummer, R.; Hauschild, A.; Lindenblatt, N.; Pentheroudakis, G.; Keilholz, U. (2015): Cutaneous melanoma. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Ann Oncol* 26 (suppl_5), v126-v132. DOI: 10.1093/annonc/mdv297.

Eichenauer, D. A.; Aleman, B. M. P.; André, M.; Federico, M.; Hutchings, M.; Illidge, T. et al. (2018): Hodgkin lymphoma. ESMO Clinical Practice Guidelines

for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (Supplement_4), iv19-iv29. DOI: 10.1093/annonc/mdy080.

Ferrer, R. (1998): Lymphadenopathy. Differential Diagnosis and Evaluation. In: *AFP* 58 (6), S. 1313.

Fijten, G. H.; Blijham, G. H. (1988): Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. In: *The Journal of family practice* 27 (4), S. 373–376.

Gaddey, H. L.; Riegel, A. M. (2016): Unexplained Lymphadenopathy. Evaluation and Differential Diagnosis. In: *AFP* 94 (11), S. 896–903. Online verfügbar unter <https://www.aafp.org/afp/2016/1201/p896.html>.

Ghirardelli, M. L.; Jemos, V.; Gobbi, P. G. (1999): Diagnostic approach to lymph node enlargement. In: *Haematologica* 84 (3), S. 242–247. Online verfügbar unter <http://www.haematologica.org/content/haematol/84/3/242.full.pdf>.

Hackert, T.; Werner, J.; Loos, M.; Büchler, M. W.; Weitz, J. (2006): Successful doxycycline treatment of lymphatic fistulas: report of five cases and review of the literature. In: *Langenbecks Arch Surg* 391 (4), S. 435–438. DOI: 10.1007/s00423-006-0050-8.

Hägggarth, L.; Ekman, P.; Egevad, L. (2002): A new core-biopsy instrument with an end-cut technique provides prostate biopsies with increased tissue yield. In: *BJU international* 90 (1), S. 51–55.

He, Y.; Ji, X.; Xie, Y.; He, B.; Xu, X.; Chen, X.; Zhang, Q. (2015): Clinical application of ultrasound-guided core needle biopsy with multiple punches in the diagnosis of lymphoma. In: *World Journal of Surgical Oncology* 13 (1), S. 126. DOI: 10.1186/s12957-015-0537-2.

Hu, Q.; Naushad, H.; Xie, Q.; Al-Howaidi, I.; Wang, M.; Fu, K. (2013): Needle-Core Biopsy in the Pathologic Diagnosis of Malignant Lymphoma Showing High Reproducibility Among Pathologists. In: *Am J Clin Pathol* 140 (2), S. 238–247. DOI: 10.1309/AJCP9ZAGKVJ8PDAX.

- Huang, P. C.; Liu, C. Y.; Chuang, W. Y.; Shih, L. Y.; Wan, Y. L. (2010): Ultra-sound-guided core needle biopsy of cervical lymphadenopathy in patients with lymphoma. The clinical efficacy and factors associated with unsuccessful diagnosis. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 36 (9), S. 1431–1436. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.05.018.
- Jenssen, C. (2009): Klinischer Stellenwert der Lymphknoten-sonographie. In: *Praxis* 98 (11), S. 581–588. DOI: 10.1024/1661-8157.98.11.581.
- Johl, A.; Lengfelder, E.; Hiddemann, W.; Klapper, W. (2016): Core needle biopsies and surgical excision biopsies in the diagnosis of lymphoma-experience at the Lymph Node Registry Kiel. In: *Annals of hematology* 95 (8), S. 1281–1286. DOI: 10.1007/s00277-016-2704-0.
- Kauffmann, G. W.; Grenacher, L.; Bahner, M. L.; Hess, T.; Richter, G. M. (2001): Der Gefäßspatient--Diagnostik und minimalinvasive Therapie. Welche Technik für welche Erkrankung? In: *Der Radiologe* 41 (8), S. 613–623. DOI: 10.1007/s001170170110.
- Kerviler, E. de; Bazelaire, C. de; Mounier, N.; Mathieu, O.; Brethon, B.; Briere, J. et al. (2007): Image-guided core-needle biopsy of peripheral lymph nodes allows the diagnosis of lymphomas. In: *European radiology* 17 (3), S. 843–849. DOI: 10.1007/s00330-006-0393-0.
- Kim, B. M.; Kim, E.-K.; Kim, M. J.; Yang, W.-I.; Park, C. S.; Park, S. I. (2007): Sonographically guided core needle biopsy of cervical lymphadenopathy in patients without known malignancy. In: *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 26 (5), S. 585–591.
- Küppers, R.; Rajewsky, K.; Staratschek-Jox, A.; Wolf, J.; Diehl, V. (2003): Morbus Hodgkin. In: Detlev Ganten, Klaus Ruckpaul, Brigitte Schlegelberger und Christa Fonatsch (Hg.): *Molekularmedizinische Grundlagen von hämatologischen Neoplasien*, Bd. 6. Berlin, Heidelberg: Springer (Molekulare Medizin), S. 479–494.
- Lachar, W. A.; Shahab, I.; Saad, A. J. (2007): Accuracy and cost-effectiveness of core needle biopsy in the evaluation of suspected lymphoma. A study of 101 cases. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 131 (7), S. 1033–1039. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[1033:AACOCN]2.0.CO;2.

Larrinoa, A. F. de; del Cura, J.; Zabala, R.; Fuertes, E.; Bilbao, F.; Lopez, J. I. (2007): Value of ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. In: *Journal of clinical ultrasound : JCU* 35 (6), S. 295–301. DOI: 10.1002/jcu.20383.

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) (Hg.) (2018): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Kurzversion 2.0. Online verfügbar unter AWMF Registernummer: 018/029 OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>, zuletzt geprüft am 22.02.2019.

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) (Hg.) (2019): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Kurzversion 2.1. Online verfügbar unter AWMF Registernummer: 018/029 OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodgkin-lymphom/>, zuletzt geprüft am 29.01.2020.

Lioe, T. F.; Elliott, H.; Allen, D. C.; Spence, R. A. J. (1999): The role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the investigation of superficial lymphadenopathy; uses and limitations of the technique. In: *Cytopathology* 10 (5), S. 291–297. DOI: 10.1046/j.1365-2303.1999.00183.x.

Mall, J. W.; Reetz, C.; Koplin, G.; Schäfer-Hesterberg, G.; Voit, C.; Neuss, H. (2009): Technik und Morbidität der radikalen inguinal / iliakalen Lymphknotendisektion--eine prospektive Untersuchung an 67 Patienten mit lymphogen metastasiertem malignen Melanom. In: *Zentralblatt für Chirurgie* 134 (5), S. 437–442. DOI: 10.1055/s-0029-1224608.

Mohseni, S.; Shojaiefard, A.; Khorgami, Z.; Alinejad, S.; Ghorbani, A.; Ghafouri, A. (2014): Peripheral Lymphadenopathy. Approach and Diagnostic Tools. In: *Iranian Journal of Medical Sciences* 39 (2 Suppl), S. 158–170.

Morland, B. (1995): Lymphadenopathy. In: *Archives of Disease in Childhood* 73 (5), S. 476–479.

- Mueller, M.; Kratzer, W.; Oeztuerk, S.; Wilhelm, M.; Mason, R. A.; Mao, R.; Haenle, M. M. (2012): Percutaneous ultrasonographically guided liver punctures: an analysis of 1961 patients over a period of ten years. In: *BMC Gastroenterol* 12 (1), S. 1–8. DOI: 10.1186/1471-230X-12-173.
- Oh, K. H.; Woo, J. S.; Cho, J. G.; Baek, S. K.; Jung, K. Y.; Kwon, S. Y. (2016): Efficacy of ultrasound-guided core needle gun biopsy in diagnosing cervical lymphadenopathy. In: *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 133 (6), S. 401–404. DOI: 10.1016/j.anorl.2016.01.013.
- Pedersen, O. M.; Aarstad, H. J.; Løkeland, T.; Bostad, L. (2013): Diagnostic yield of biopsies of cervical lymph nodes using a large (14-gauge) core biopsy needle. In: *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 121 (12), S. 1119–1130. DOI: 10.1111/apm.12058.
- Pugliese, N.; Di Perna, M.; Cozzolino, I.; Ciancia, G.; Pettinato, G.; Zeppa, P. et al. (2017): Randomized comparison of power Doppler ultrasonography-guided core-needle biopsy with open surgical biopsy for the characterization of lymphadenopathies in patients with suspected lymphoma. In: *Annals of hematology* 96 (4), S. 627–637. DOI: 10.1007/s00277-017-2926-9.
- Ridder, G. J.; Kayser, L.; Technau-Ihling, K.; Kayser, G.; Pfeiffer, J. (2008): Stellenwert und Einsatz der minimal-invasiven automatischen Grobnadelinzisionsbiopsie im Kopf-Hals-Bereich. In: *Laryngo- rhino- otologie* 87 (9), S. 634–640. DOI: 10.1055/s-2007-995631.
- Ridder, G. J.; Technau-Ihling, K.; Boedeker, C. C. (2005): Ultrasound-Guided Cutting Needle Biopsy in the Diagnosis of Head and Neck Masses. In: *The Laryngoscope* 115 (2), S. 376–377. DOI: 10.1097/01.mlg.0000154750.09303.36.
- Sandhaus, L. M. (2000): Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of lymphoma. The next step. In: *Am J Clin Pathol* 113 (5), S. 623–627. DOI: 10.1309/BEBH-BLA2-J5AY-YE2L.
- Schmidt, G.; Görg, C.; Becker, D.; Beuscher-Willems, B.; Jakobeit, C.; Martin, C. et al. (Hg.) (2015): Kursbuch Ultraschall. Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. 6., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Screaton, N. J.; Berman, L. H.; Grant, J. W. (2002): Head and neck lymphadenopathy: evaluation with US-guided cutting-needle biopsy. In: *Radiology* 224 (1), S. 75–81. DOI: 10.1148/radiol.2241010602.

Senkus, E.; Kyriakides, S.; Ohno, S.; Penault-Llorca, F.; Poortmans, P.; Rutgers, E. et al. (2015): Primary breast cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 26 Suppl 5, v8-30. DOI: 10.1093/annonc/mdv298.

Simel, D. L.; Samsa, G. P.; Matchar, D. B. (1991): Likelihood ratios with confidence. Sample size estimation for diagnostic test studies. In: *Journal of Clinical Epidemiology* 44 (8), S. 763–770. DOI: 10.1016/0895-4356(91)90128-V.

Simon, D.; Lassau, M.; Schmidt-Wilcke, P.; Boucher, M. (2012): Intraoperative Komplikationen bei Operationen im Halsbereich. In: *Chirurg* 83 (7), S. 626–632. DOI: 10.1007/s00104-011-2210-9.

Skelton, E.; Jewison, A.; Okpaluba, C.; Sallomi, J.; Lowe, J.; Ramesar, K. et al. (2015): Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 41 (7), S. 852–858. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.04.015.

Steinkamp, H. J.; Wissgott, C.; Rademaker, J.; Felix, R. (2002): Current status of power Doppler and color Doppler sonography in the differential diagnosis of lymph node lesions. In: *European radiology* 12 (7), S. 1785–1793. DOI: 10.1007/s003300101111.

Stewart, C. L.; Ituarte, P. H. G.; Melstrom, K. A.; Warner, S. G.; Melstrom, L. G.; Lai, L. L. et al. (2019): Robotic surgery trends in general surgical oncology from the National Inpatient Sample. In: *Surg Endosc* 33 (8), S. 2591–2601. DOI: 10.1007/s00464-018-6554-9.

Strobel, D.; Bernatik, T.; Blank, W.; Will, U.; Reichel, A.; Wüstner, M. et al. (2015): Incidence of Bleeding in 8172 Percutaneous Ultrasound-Guided Intraabdominal Diagnostic and Therapeutic Interventions – Results of the Prospective Multicenter DEGUM Interventional Ultrasound Study (PIUS Study). In: *Ultraschall in Med* 36 (02), S. 122–131. DOI: 10.1055/s-0034-1399282.

Tilly, H.; Gomes da Silva, M.; Vitolo, U.; Jack, A.; Meignan, M.; Lopez-Guillermo, A. et al. (2015): Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 26 Suppl 5, v116-25. DOI: 10.1093/annonc/mdv304.

Torzewski, M. (2016): Komplikationen nach Lymphadenektomie bei 190 Patienten mit Malignem Melanom. Dissertation. Universität Regensburg. Online verfügbar unter https://epub.uni-regensburg.de/34291/1/Dissertation_Torzewski.pdf.

Wilczynski, A.; Görg, C.; Timmesfeld, N.; Ramaswamy, A.; Neubauer, A.; Burchert, A.; Trenker, C. (2020): Value and Diagnostic Accuracy of Ultrasound-Guided Full Core Needle Biopsy in the Diagnosis of Lymphadenopathy: A Retrospective Evaluation of 793 Cases. In: *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 39 (3), S. 559–567. DOI: 10.1002/jum.15134.

Wilczynski, A.; Trenker, C.; Görg, C. (2017): Stellenwert der sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie in der Diagnostik der ungeklärten Lymphadenopathie – eine retrospektive Studie bei n = 793 Patienten. In: 41. Dreiländertreffen ÖGUM, DEGUM, SGUM. Ultraschall 2017. Linz, 10/11/2017 - 10/13/2017: Georg Thieme Verlag KG (Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound).

Xu, J. J.; Campbell, G.; Alsaffar, H.; Brandt, M. G.; Doyle, P. C.; Glicksman, J. T.; Fung, K. (2015): Lymphadenopathy. Defining a palpable lymph node. In: *Head & neck* 37 (2), S. 177–181. DOI: 10.1002/hed.23578.

9. Anhang

9.1. Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren, Professoren, Dozenten, Oberärzte:

Adamkiewicz, Bartsch, Baum, Becker, Bette, Cetin, Decher, del Rey, Daut, Donner-Banzhoff, Feuser, Görg C., Görg K., Gress, Grosse, Hofmann, Hoyer, Kann, Kirschbaum, Koolmann, Lill, Lohoff, Moll, Neubauer, Oliver, Peterlein, Renz, Ruchholtz, Sevinc, Sommer, Tackenberg, Trenker, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Westermann, Wulf

Meine akademischen Lehrer in Darmstadt waren die Damen und Herren, Professoren, Dozenten, Oberärzte:

Bepler, Breindl, Franzen, Friedrich, Graupe, Hübscher, Lenhart, Schäfer, Schimanski, Schoenes, Stein, Reißig, Welte, Wiedekind, Wild

Meine akademischen Lehrer in Schiers (Schweiz) waren die Damen und Herren, Professoren, Dozenten, Oberärzte:

Kull, Rohner, Siman

9.2. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Betreuer und Mentor Prof. Dr. med. C. Görg für die vertrauensvolle Überlassung der spannenden Thematik in der Ultraschall-diagnostik sowie für die kooperative und sehr freundliche Zusammenarbeit danken. Durch seine Begeisterung für die Ultraschalldiagnostik konnte ich für meinen ärztlichen Werdegang viel abgewinnen und meine klinische Tätigkeit viel lernen. Zusätzlich möchte ich einen großen Dank und Lob an meine Mentorin Frau Dr. med. Corinna Trenker aussprechen. Ihr habe ich diese Arbeit zu verdanken. Zusätzlich trug sie im Wesentlichen mit ihrer großartigen Unterstützung, Hilfe, hervorragender Motivation und dem Glauben an mich zur Veröffentlichung der wissenschaftlichen Arbeit bei.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Familie, vor allem meinem Vater Alexandr Wilczynski, meiner Mutter Iva Wilczynska und meinem Bruder David Wilczynski als auch meinem Lieben Timm Weitzel bedanken. Sie standen mir in allen möglichen Lebenslagen jederzeit unterstützend zur Seite und ich konnte mich immer auf ihre Hilfe verlassen. Danke!

Zuallerletzt gilt mein Dank auch an Nicole Werner, Miguel Betancourt und Hannah Görg, die mir unterstützend zur Seite standen und einen unentbehrlichen Teil zu dieser Arbeit beigetragen haben.